

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**.....KÁROSODÁS, SZERVELEGTELENSÉG, MÉRTÉK..... -
veleszületett szívbetegségek nem kardiális, műtéti rizikófaktorainak
és diagnosztikájának kérdéseihöz**

Dr. Székely Andrea



Semmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika

Budapest 2019

Rövidítések jegyzéke.....	4
1 Bevezetés	6
2 Célkitűzések.....	6
2.1 A gépi lélegeztetést befolyásoló tényezők	6
2.2 Aprotinin alkalmazása	6
2.3 Transzfúzió és vérvesztés	7
2.4 Az akut vesekárosodás szövődményei	7
2.5 Az AKI osztályozó rendszerek összehasonlítása.....	7
2.6 Folyadéktúltöltés hatásának vizsgálata	7
2.7 Infekció és kolonizáció vizsgálata.....	7
2.8 Chylothorax által okozott szövődmények vizsgálata	7
2.9 Down-szindróma kóroki szerepének tanulmányozása	8
2.10 Az Inzulin és az infúzió cukortartalmának kapcsolata a posztoperatív kimenetellel .	8
2.11 Hemodinamikai paraméterek mérése Egy éves kor alatt	8
2.12 Oxigénszállítás és oxigénfogyasztás egy éves kor alatt	8
3 Betegek és módszerek	8
3.1 Az egyes szövődmények definíciói	9
3.2 Egyedi metodikai jellemzők	11
4 Statisztikai eljárások.....	15
4.1 Logisztikus regresszió	15
4.2 ROC analízis	16
4.3 Propensity szkór alkalmazása	16
4.4 Az egyes tanulmányok specifikus statisztikai jellemzői.....	16
5 Eredmények	20
5.1 Gépi lélegeztetést befolyásoló faktorok	20
5.2 Aprotinin.....	21
5.3 Transzfúzió és vérvesztés	21
5.4 Akut vesekárosodás szövődményei	22
5.5 AKI klasszifikáció	23
5.6 Folyadéktúltöltés	24
5.7 Infekció és kolonizáció vizsgálata.....	25
5.8 Chylothorax által okozott szövődmények vizsgálata	25
5.9 Down-szindróma Kóoki szerepének tanulmányozása.....	26
5.10 Az Inzulin és az infúzió cukortartalma és a posztoperatív kimenetel.....	26
5.11 Hemodinamikai paraméterek mérése egy éves kor alatt	26
5.12 Az oxigénszállítás oxigénfogyasztás kapcsolata	27
6 Összefoglalás és az eredmények klinikai hasznosítása.....	27

7	A dolgozat új megállapításai.....	28
8	közleményjegyzék	30
8.1	A tézisekben felhasznált közlemények jegyzéke	30
8.2	Saját közlemények Gyermek szívsebészeti témában	31
8.3	Egyéb közlemények	32
8.4	Felsőoktatási tankönyv	34
8.5	Könyvfejezetek.....	35
8.6	Csoportos közlemény	35
8.7	PhD értekezésben szereplő publikációk	36
9	Tudománymetria mutató.....	37
10	Köszönetnyilvánítás.....	38

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AKI	acute kidney injury, akut vesekárosodás
AKIN	Acute Kidney Injury Network-AKI klasszifikáló rendszer
AOR	adjusted odds ratio, adjusztált/illesztett esélyhányados
AV	atrioventrikuláris
BNP	agyi (brain, B-típusú) nátriuretikus peptid
BSA	body surface area, testfelszín mérete
BUN	blood urea nitrogen, karbamid nitrogén
C_aO_2	arterial oxygen content, artériás vér oxigéntartalma
$C_{av}O_2$	arteriovenous oxygen content, artério-venozus vér oxigéntartalma
CI	confidence interval, konfidencia intervallum
CCI	creatinine clearance, kreatinin klirensz
cFO	cumulative fluid overload, kumulatív folyadék túltöltés
CHD	congenital heart disease, veleszületett szívbetegség
CKMB	creatin kinase-MB isoform, kreatinkináz MB izoenzim
CO, CI	cardiac output -perctérfogat, cardiac index-szívindex
CPB	cardiopulmonary bypass, kardiopulmonális bypass
CRP	C reaktív protein
C_vO_2	venous oxygen content, vénás vér oxigéntartalma
CVP	central venous pressure, centrális vénás nyomás
DHCA	deep hypothermic cardiac arrest, mély hipotermiás keringésmegállás
DO_{2i}	oxygen delivery index, oxigén szállítási index (testfelszínre korrigált)
DOS:	day of surgery, műtét napja
ELWI	extravascular lung water index, extravaszkuláris tüdővíz index
EVLW	extravascular lung water, extravaszkuláris tüdővíz
FFP	fresh frozen plasma, friss fagyasztott plazma
FS	fractional shortening, frakcionális roströvidülés
GEDV	global enddiastolic volume, globális végdiasztolés volumen
GEDVI	global enddiastolic volume index, globális végdiasztolés volumen index
GEF	global ejection fraction, globális ejekciós frakció
GFR	glomerular filtration rate, glomerulus filtrációs ráta
Hgb	hemoglobine, hemoglobin
HR	heart rate, szívfrekvencia
IOP	intraoperative, intraoperatív
IQR	interquartile range, interkvartilis tartomány
ITO/ICU	intensive care unit, intenzív terápiás osztály
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), AKI klasszifikáció
LCOS	low cardiac output syndrome, alacsony perctérfogat szindróma

LDH	lactate dehydrogenase, laktát-dehidrogenáz
LMV	long mechanical ventilation, hosszú idejű gépi lélegeztetés
LVEDD	left ventricle end diastolic diameter, bal kamrai végdiasztolés átmérő
LVESD	left ventricle end systolic diameter, bal kamrai végszisztolés átmérő
LVOT-VTI	left ventricular outflow tract velocity time integral, bal kamrai kiáramlás VTI
MAP	mean arterial pressure artériás középnyomás
NO	nitric oxide, nitrogén monoxid
OER	oxygen extraction rate, oxygen extrakciós arány
p _a O ₂	arterial oxygen tension, artériás oxygen tenzió
PC	pulse contour analysis, pulzuskontúr analízis
PICCO®	pulse contour cardiac output , termodilúciós és pulzuskontúr perctérfogatmérési eljárás
PMV	prolonged mechanical ventilation, elhúzódo idejű gépi lélegeztetés
POD	postoperative day, posztoperatív nap
pRIFLE	pediatric Risk of renal disease, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, End stage kidney disease –gyermekkorai AKI klasszifikáló rendszer
p _v O ₂	venous oxygen tension, vénás oxygen tenzió
RACHS-1	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1
RBP	retinol binding protein, retinol kötő fehérje
ROC	receiver operating characteristics, ROC analízis
RRT	renal replacement therapy vesepótló kezelés
S _a O ₂	arterial oxygen saturation, artériás oxigén szaturáció
ScvO ₂	central venous oxygen saturation, centrál vénás oxigén szaturáció
SD	standard deviation, standard deviáció
SeCr	serum creatinine, szérum kreatinin
SIRS	systemic inflammatory response syndrome, szisztémás gyulladásos válaszreakció
STS-CHSD	Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database, az Amerikai Mellkassebészeti Társaság kongenitális szívsebészeti műtéteket tartalmazó adatbázisa
SV	stroke volumen, verőtérfogat
SVI	stroke volumen index, verőtérfogat index
TK	trombocita koncentráció
TPTD	transpulmonary thermodilution, transzpulmonális termodilúció
TTE	transthoracic echocardiography, transztorakális echokardiográfia
UO	urine output, vizelet mennyisége
VIS	vasoactive inotropic score, vazoaktív inotróp szkor
VO ₂ i	oxygen consumption index, oxigén fogyasztási index
VSD	ventricular septum defect, kamrai sövényhiány
VVT	vörösvértest (itt: transzfúzióra használt)

1 BEVEZETÉS

Az újszülötti és a gyermeki szív-műtét célja, feladata értelemszerűen más, talán sokkal több is, mint ami felnőttkorban, éppen azért, hogy e **cél az, hogy a szervezet az újonnan létrehozott keringési helyzetben még éveket, évtizedeket tudjon majd fejlődni, a lehető legkevesebb megszorítással fizikai teljesítményében**. Az is nyilvánvalóvá vált az évtizedek alatt számomra, hogy a műtét sikere és a gyermek gyarapodásának kulcsa nemcsak a sebészeti eredményességben keresendő: az anesztézia és az intenzív ellátás igen jelentősen hozzájárul a kimenetelhez. Természetesen egy újszülött műtétje több kockázatot rejt, mint akár egy iskoláskorúé is, de a genetikai szindrómával született gyermekek rizikóbecslése már nem ilyen egyértelmű. S ugyanilyen nehéz a szervi diszfunkciók értékelése a műtét kimenetelének vizsgálatában. Fontos azonban felismernünk azokat a periprocedurális tényezőket, mint a transfúzió vagy a gépi lélegeztetés mikéntje, amelyeken mi magunk is változtatni tudunk. S nem utolsósorban mindig szem előtt kell tartanunk az egyént, esetünkben a beteg gyermeket, aki akár több műtéten is átesik már kora gyermekkorában, időnként igen komoly szövődményes műtét utáni időszakokkal, és mindezek ellenére újra és újra visszakérül az iskolapadba, hogy ott folytassa felkészülését a felnőttkorra. Vajon ezekre a folyamatokra van-e negatív kihatása a mi tevékenységünknek? Vannak-e olyan lépései a veleszületett szívbetegségek perioperatív ellátásának, amelyek megváltoztatásával **javíthatjuk a túlélés esélyét, csökkentjük a szövődményeket, és ugyanakkor mégis csak a legkevesbé avatkozunk bele a gyermek test és lelki fejlődésébe?**

Értekezésemben erre a főkérdésre próbáltam megkeresni a lehetséges válaszokat

2 CÉLKITŰZÉSEK

Az adatbázis felépítése után először a legkézenfekvőbb intenzív osztályos kérdésekre kerestük a választ, vagyis milyen tényezők okoznak szövődményeket, ezekből melyek befolyásolhatóak.

2.1 A GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A gépi lélegeztetés időtartama meghatározza a felépülést és részben a kimenetelt is. Feltételeztük, hogy az intra- és posztoperatív változók (ezek közül többet az első 24 órában külön is, és az egész posztoperatív időszakban is megvizsgálva) pontosíthatják a rizikóbecslést. Feltételeztük azt is, hogy két cut-off pont a (megnyúlt/közepes és hosszú) alkalmazása a gépi lélegeztetésben sokkal több információval szolgálna, mint ha folyamatos változóként vizsgálnánk a lélegeztetés időtartamát. A megnyúlt idejű (PMV, prolonged mechanical ventilation) – az adatbázis mediánjánál hosszabb, azaz a 61 órán túli gépi lélegeztetést, a hosszú (LMV, long mechanical ventilation) – a felső decilisbe eső, azaz a 7 napon túli lélegeztetést vizsgálja.

2.2 APROTININ ALKALMAZÁSA

Az aprotinint gyermek szívsebészetben már analízisünk előtt is extenzíven használták. Az erről szóló irodalomban azonban főleg a vérvesztésre, transfúzióra, gépi lélegeztetés időtartamára fókuszáltak, és főleg kis beteganyagon végezték az elemzést, s a 10 kg alatti gyermekek alulreprezentáltak voltak. A vesekárosodás vizsgálatában csak a kreatinin szint változását mérték, és nem számoltak kreatinin clearance-t. A mi vizsgálatunk célja viszont

egy nagy adatbázison végzett, s kifejezetten az aprotinin által okozott vesekárosodással és dialízissel foglalkozó elemzés volt.

2.3 TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

Tíz évvel ezelőtt a transzfúzió a legtöbb gyermek és csecsemő szív-műtéténél elengedhetetlen volt. Az újszülöttek életkora, valamint a cianózis vagy a CPB csőrendszerének feltöltő volumene ismert faktorok voltak már tanulmányunk idején is. Feltételeztük, hogy a transzfúzió mennyisége számos perioperatív tényezőtől függ, beleértve a sebész vagy aneszteziológus egyéni döntését is a transzfúzió indikációjában. Nemcsak az összmennyiséggel összefüggő tényezőket, hanem a vörösvértest koncentráció (VVT), friss fagyasztott plazma (FFP) és a trombociták (TK) mennyiségével összefüggő változókat is meg akartuk vizsgálni. Továbbá arra is próbáltunk választ keresni, hogy a szövődmények kialakulásában a különféle véralkotók (vörösvértest, friss fagyasztott plazma és trombocita) milyen mértékben felelősek.

2.4 AZ AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

A felnőtt szívsebészeti betegeknél észlelt akut vesekárosodás során hirtelen csökken a vesefunkció, azonban vesepótló kezelésre ritkán van szükség. Az AKI növelte a további szövődmények előfordulását és a kórházi tartózkodást. Hasonló vesefunkció romlást gyermekkorban is leírtak. Tanulmányunk keletkezésének idején a gyermek szívsebészeti AKI és a szövődmények kapcsolatáról, valamint a pRIFLE kategorizációs rendszer alkalmazásáról még kevés adat állt rendelkezésre. Adatbázisunk elemzésénél ezt a célt is kitűztük magunknak.

2.5 AZ AKI OSZTÁLYOZÓ RENDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A gyermekgyógyászatban az AKI becslésére először a pRIFLE és az AKIN osztályozó rendszerek, majd a kettő összeolvasztásából született KDIGO klasszifikáció terjedt el. Elemzésünk célja a három rendszer, valamint ezek alkalmazhatóságának összehasonlítása volt a különböző korcsoportokban, újszülötteknél, csecsemőknél és gyermekeknél.

2.6 FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Szerettük volna mérni a folyadéktúltöltés hatásait a mortalitásra és a szövődmények kialakulására, vagyis azt, hogy mint független tényezőnek milyen hatása mérhető egy heterogén korú, és eltérő műtéteken átesett betegcsoporton. A tanulmány másodlagos célja a folyadéktúltöltés kialakulásához vezető tényezők vizsgálata volt.

2.7 INFEKCIÓ ÉS KOLONIZÁCIÓ VIZSGÁLATA

A nemzetközi irodalom számtalan cikke foglalkozott a posztoperatív szepszishoz vezető perioperatív tényezők feltérképezésével és a rizikófaktorok azonosításával. Mi ebben a tanulmányban arra kerestünk választ, hogy az infekciómentesen műtetre kerülő betegeknél vajon mitől függ a szepszis kialakulása. A mintát kolonizált flórával rendelkező, de nem szeptikus betegek csoportjával hasonlítottuk össze.

2.8 CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

A posztoperatív chylothorax kialakulását általában 1-4%-ra teszik az irodalomban, viszont a szövődmények súlyossága annál sokszorosan nagyobb. Vizsgálatunkban ezért a chylothorax okozta közvetlen posztoperatív, valamint a hosszú távú szövődményeket akartuk megvizsgálni, ezért a chylothoraxban szenvedő betegeket 10 éves adatbázisból gyűjtöttük össze.

2.9 DOWN-SZINDRÓMA KÓROKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

A Down-szindrómával gyakran társul acianotikus veleszületett szívhiba, s gyakori a pulmonális hipertónia is. A szindróma számos anyagcsere elváltozással is együttjárhat, mint a hipotireózis és a csökkent glükóz tolerancia. Célunk a Down-szindrómás betegek posztoperatív szövődményeinek összehasonlítása volt az adatbázisunkban propensity szkórral képzett kontroll csoporttal.

2.10 AZ INZULIN ÉS AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMÁNAK KAPCSOLATA A POSZTOPERATÍV KIMENETELLEL

Felnőtt betegeknél a nem diabeteszes betegek hiperglikémiája szorosan összefügg a negatív kimenetellel. Azt is gyakran ismételjük, hogy az inzulin adása csökkenti a szövődmények előfordulását. Adatbázisunkban a vércukorszint változásáról az első 72 órában a napi átlag és a maximum vércukorszint állt rendelkezésre. Arra kerestük a választ, hogy nagy elemszámú adatbázisunkban a bevitt infúzió cukortartalma, az inzulin adása befolyásolhatja-e a szövődmények előfordulását.

2.11 HEMODINAMIKAI PARAMÉTEREK MÉRÉSE EGY ÉVES KOR ALATT

A transztorakális echokardiográfiát nemcsak a CHD diagnosztizálására lehet használni, hanem hemodinamikai mérésekre is. Hagyományosan a monitorizálásra használt paraméterek jelentős része nyomásmérésen alapul. Volumetriás méréshez, különösen újszülött és csecsemőkorban, transzpulmonális termofilúció alkalmazható, CHD esetén – a jobb szívfél és a kis átmérők miatt – a Swan-Ganz katéter nehezen alkalmazható, így rutinszerű használata nem terjedt el. A vizsgálat célja a hagyományos nyomásértékek, a TTE-vel valamint a PICCO-val mért transzpulmonális termofilúció és pulzuskontúr analízis összehasonlítása volt.

2.12 OXIGÉNSZÁLLÍTÁS ÉS OXIGÉNFOGYASZTÁS EGY ÉVES KOR ALATT

A szövetek oxigénfelhasználása és az oxigénszállítás közötti kapcsolatot terveztük megvizsgálni ebben a prospektív tanulmányban. A felnőtt intenzív terápiában használt centrál vénás oxigén szaturáció jól korrelál a perctérfogattal. Itt célunk volt az oxigenizációs indexek meghatározása, valamint az arteriovenózus széndioxid különbségek alapján a sejt oxigénfelhasználásának, mint adjuváns markernek a becslése

3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatunk alapja egy 2001-ben kifejlesztett számítógépes adatbázis volt, amely tartalmazta a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszív Központjában kezelt összes beteg szívsebészeti és kardiológiai adatait melyeket elsősorban sebészeti és demográfiai szempontokat figyelembe véve rögzítettünk. A műtét előtti kivizsgálás a Kardiológiai Osztályon történt. A betegeket műtét után a Csecsemő és Gyermekek

Szívsebészeti Intenzív Osztályon ápoltuk, további gondozásuk pedig ismét? az intézmény Kardiológiai Osztályán történt. Az intraoperatív és posztoperatív adatokat egy külön oldalon gyűjtöttük, az adatok feltöltése közvetlenül a betegek intenzív osztályos távozása után történt. Az adatokat az Etikai Bizottság előzetes engedélyével elemeztük, a posztoperatív szövődményeket még a hipotézisek meghatározása előtt állapította meg egy gyermekkardiológus és egy aneszteziológus szakorvos. Mivel a vizsgált kérdés (pl. a folyadék túltöltés, infekció) felvetése utólag történt, ezért a vizsgálatok jelentős része retrospektív jellegű volt. A vizsgálatokban való részvételhez nem volt szükség a szülők írásbeli hozzájárulására, csak a termodilúciós vizsgálatoknál. Azon betegek esetében, akik a fenti időszak alatti hospitalizációjuk során több operáción is átestek, kizárólag az első műtét adatait használtuk fel. Tehát az általunk gyűjtött adatok forrásai: a bentfekvés során dokumentált laborértékek, a kórlapok, a műtėti leírások, altatási jegyzőkönyvek, valamint az intézetből való elbocsátáskor megírt zárójelentések. Az adatbázis 250 változót tartalmaz, csoportosítva: demográfiai adatokat, komorbiditási adatokat, sebészeti adatokat, transzfúziós értékeket, inotróp gyógyszerek dózisait, laborparamétereket, valamint további peri- és posztoperatív jellemzőket.

Az altatás során a következő gyógyszerek kerültek alkalmazásra: fentanyl, midazolam, propofol, pancuronium; az inhalációs altatószerek közül sevoflurane-t vagy isoflurane-t használtunk. A CPB feltöltő folyadékát (priming) krisztalloid és kolloid oldatok arányos keverékéből állítottuk össze. Ha szükségesnek ítéltük, mannitolt, albumint vagy vérkészítményt adtunk hozzá, és a perctérfogatot 2,0-2,4 l/m² között tartottuk. A hipotermia mélységét a különböző műtétek igényei szerint határoztuk meg. A miokardium védelmére anterográd, bólusban adott, hideg kardioplégiás oldatot használtunk. Alvadásgátlásra frakcionálatlan heparin 300-400 IU/kg-os dózisait adtuk a betegeknek az aktivált alvadási idő (ACT) függvényében, amelynek célértéke > 480 másodperc volt. A CPB alkalmazásának befejeztével a heparin hatását protamin-szulfát 1:1 arányban való adásával szüntettük meg.

Vérkészítmény adásakor a következők szerint vettük figyelembe a gyermek korát, súlyát és hematokrit színjét: transzfúzióra került sor CPB alatt 30%-os hematokrit értéknél újszülöttek esetében, 25%-nál, ha 5-10 kg közötti csecsemőről volt szó, a 10 kg feletti gyermekeket pedig 20%-os hematokrit szint alatt adtunk VVT koncentrátumot a priminghoz. Az extrakorporális keringés leállítását követően az oxigénszállítás, a metabolikus igény és a vérzés figyelembevételével számoltuk ki a transzfúziós igényt. A műtét során vörösvértest koncentrátumot, szükség esetén friss fagyasztott plazmát és trombocita koncentrátumot adtunk a laborértékek és az intézeti protokoll alapján (Acsády. és mtsai., 2009). A betegek minden alkalommal választott vért kaptak, egy hónapos kor vagy kimutatott irreguláris antitest esetén sugarazott vérkészítményt kaptak. Az első tíz életnapban az édesanya vérével is kompatibilitási próbát végzett az Országos Vérellátó Szolgálat. Inkompatibilitás esetén a beteg szűrt, sugarazott 0 Rh negatív vért és szűrt, sugarazott AB negatív fagyasztott plazmát kapott.

A szívsebészeti műtéteket komplexitásuk szerint az úgynevezett RACHS metodika alapján kategorizáltuk (Jenkins, 2004b). A RACHS mozaikszó, feloldva a gyermek szívűműtétek kockázati korrekcióját határozza meg: **Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery**.

3.1 AZ EGYES SZÖVŐDMÉNYEK DEFINÍCIÓI

Mortalitáson a kórházi halálozást értettük.

A pulmonális elégtelenség meghatározásakor csak a nem vaszkuláris és nem szeptikus eredetű pulmonális kórállapotokat (pneumothorax, chylothorax, atelektázia, nervus phrenicus parézis) vettük figyelembe.

Súlyos infekciónak a vazopresszor adagolást igénylő, folyadékadásra refrakter szeptikus állapot megjelenését, a mély mellkasi sebfertőzés jelenlétét vagy a pozitív hemokultúra előfordulását tekintettük.

A vesepótló kezelést (renal replacement therapy, RRT) a peritoneális- vagy a hemodialízis jelentette, mely irányulhatott a metabolikus vagy az elektrolitháztartás felborulásának, az ascites megjelenésének, vagy a túlzott mennyiségben bevitt folyadék eliminációjának rendezésére .

A vazoaktív inotróp index meghatározása

Miután több próbálkozás történt a kongenitális szív műtéten áteső gyermekek kardiiovaszkuláris támogatásának számszerűsítésére, Wernovsky és munkacsoportja javasolta a vazoaktív szerek dózisa által számított index használatát. A gyermekszívsebészeti szakirodalomban a betegség súlyosságának megítélésére rutinszerűen használt score-t azóta milrinon, vazopresszin és noradrenalin hozzáadásával módosították, és mint vazoaktív inotróp score-t (VIS) jelen kutatásunkban is alkalmaztuk: dopamin ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + dobutamin ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + 100 x adrenalin ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + 100 x noradrenalin ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + 10 x milrinon ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + 10000 x vazopresszin (E/kg/min).

Az alacsony perctérfogat szindróma meghatározása

Az LCOS meghatározására az általános használt klinikai jeleken kívül (tachycardia, hepatomegália, szív megállás) a két egymást követő artériás vérgázanalízisben mérhető bázistöbblet -4 mmol/l alatti, vagy a laktátszint 2 mmol/l feletti értékét, a vizeletkiválasztás (urine output, UO) 1 ml/kg/h alatti szintjét, a VIS 20 feletti értékét, valamint a mechanikai keringéstámogatás elindítását használtuk.

Az elhúzó gépi lélegeztetés definiálása

Az elhúzó gépi lélegeztetés fogalmát (PMV) a 72 óránál hosszabb ideig respirátoron lévő betegek esetére mondtuk ki. Ennek az önkényesen megválasztott vágópontnak a létjogosultságát az adta, hogy a betegek 75%-a sikeresen extubálásra került a vizsgálati periódus végére, emellett korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a medián lélegeztetési idő három nap volt, és ez alatt az idő alatt a komplex beavatkozásokon átesett gyermekek gépről való levétele általában lehetséges is volt.

Az akut veseelégtelenség definiálása

Az AKI-t legegyszerűbben a glomerulus filtrációs ráta hirtelen romlásával definiálhatjuk, melyet klinikailag a CCl csökkenése, a SeCr emelkedése, illetve a dialízis szükségessége jellemez. A 2004-es Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) konszenzus-konferencia RIFLE kategorikus rendszerét használtuk. Szintén kategorizáltuk betegeinket az AKIN és a KDIGO szerint is az összehasonlításoknál. Legérzékenyebbnek a pRIFLE kritériumot tartottuk, ez használtuk a transzfúzióval, aprotininnel foglalkozó tanulmányainkban, valamint azért, mert a KDIGO kategóriákat csak később alakították ki.

A becsült kreatinin clearance meghatározása

A clearance a vizsgált anyagnak az a mennyisége, amelyet a vese a plazmából egységnyi idő alatt megtisztít. Schwartz-formula alapján standardizált clearance-értékekkel szükséges

kiszámolnunk. A képlet a betegek szérum-kreatinin-szintje ($\mu\text{mol/l}$), magassága (cm) és egy korfüggő változó (k) alapján adja meg az értéket (Schwartz, Feld, & Langford, 1984):

$$\text{CCL} = k \times \text{testmagasság} / \text{seCr}.$$

A folyadékkegyensúly és túltöltés meghatározása

A folyadékkegyensúly meghatározásához a betegek összes folyadékbevitelét és összes folyadékvesztését regisztráltuk a perioperatív időszak első 72 órájában. A beadott folyadékmennyiségbe számított a krisztalloid és kolloid oldatok mellett a parenterális és a szájon át történő táplálással bejutott folyadék, illetve a transzfúziót is. Ebből levonásra került az összes mellkasi csöveken, valamint a székletként és vizeletként elveszített folyadékmennyiség, valamint a vérvételhez társuló és aktívként megjelenő vérzés is. Vizsgálatunk karakterisztikájából fakadóan a betegek folyadék-adatainak pontossága elsődleges fontosságú volt, ezért különös hangsúlyt fektettünk az adatok minőségének ellenőrzésére. Az adatbázis felépítése során – ekkora esetszámnál már nem elhanyagolható erőfeszítést sem kímélve – az altatási jegyzőkönyvek áttekintésével az összes intraoperatív alkalmazott kolloid, krisztalloid oldatot és vérkészítményt regisztráltuk, a vizsgálati periódusban szereplő három posztoperatív nap intenzív osztályos lázlapjairól pedig részletes folyadék adatokat nyertünk. Az óránként lejegyzett folyadékkegyensúly adatokat napi összesítésben és ml/kg-ként használtuk fel. A betegek napi folyadékkegyensúly adatait felhasználva a napi folyadéktúltöltést a következőképpen számoltuk ki:

$$\text{Folyadéktúltöltés (\%)} = \frac{\text{Teljes folyadékbevitel (l)} - \text{Teljes folyadékvesztés (l)}}{\text{Testtömeg (kg)}} \times 100$$

A fenti képlet alapján elmondható, hogy 5%-os folyadéktúltöltés 50ml/kg folyadéktöbbletnek felel meg. A betegek testtömegének a kórházi felvételkor vagy az intenzív osztályon mért legfrissebb testtömeget vettük. A kumulatív folyadéktúltöltés (cumulative fluid overload, cFO) számolása a posztoperatív időszakban addig elért napi FO-k összegeként történt:

cFO a műtét napján = intraoperatív folyadékkegyensúly + FO a műtét napján

cFO (1. posztoperatív nap) = cFO (műtét nap) + FO (1. posztoperatív nap)

cFO (2. posztoperatív nap) = cFO (1. posztoperatív nap) + FO (2. posztoperatív nap)

A vizeletelválasztás meghatározása

A vizeletelválasztás mennyiségének meghatározása az óradiurézis adatok alapján, számolása pedig ml/kg/h szerint történt. A pRIFLE osztályozásnál nem kevertük a vizelet mennyiség és a CCL alapon meghatározott kategóriákat.

3.2 EGYEDI METODIKAI JELLEMZŐK

Az adatbázis fokozatosan épült fel, így időrendben egyre több beteg adatait elemezhetjük. Egyes vizsgálatokban csak a CPB védelemben operált gyermekek adatait analizáltuk, máshol a vizsgált betegcsoport számát (pl. chylothorax) megnöveltük egy tíz éves periódusra, de a kontrollcsoport a rendelkezésre álló adatbázisból került ki. Ezeket a sajátosságokat részletezem az alábbiakban.

3.2.1 A GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

Az Intézeti Etikai Bizottság engedélyét (102/01) követően 2001. augusztus 15. és 2002. augusztus 14. között operált 423 beteg konszekutív adatait dolgoztuk fel. A betegek szüleinek nem kellett írásos beleegyező nyilatkozatot tenniük. A pacemaker beültetésre várókat kizártuk a vizsgálatból. Azoknál a betegeknél, akik az egy év alatt még egyszer felvételre kerültek, csak az első perioperatív időszakot elemeztük. Tizenkét beteget kizártunk az elemzésből, nyolcat hiányos adatok, négyet második műtét miatt. A betegek kritikus adatait (lélegeztetési idő, halál, intenzíves tartózkodás) másik intézménybe szállítás után is figyelembe vettük és beleszámítottuk a vizsgált változókba. Így összesen 411 beteg adatait elemeztük. A posztoperatív lélegeztetési időt, mint elhúzódó (prolonged mechanical ventilation, median 61 óra, a kohorsz 75 %-os percentilis és hosszú (long mechanical ventilation, >7 nap, a kohorsz 90 %-os percentilis lélegeztetést vizsgáltuk.

3.2.2 APROTININ ALKALMAZÁSA

Az Etikai Bizottság engedélye (482 /07) után a prospektív módon gyűjtött adatbázisból retrospektív módszerrel vizsgáltuk az aprotinin hatását a 2002. január 1-től 2003. december 31-ig operált 18 évnél fiatalabb betegeknél. A vizsgált időszakban 837 beteget operáltunk, de az elemzésbe csak a nyitott szívműtéten átesetteket vontuk be. Kizártuk az analízisből a műtőben meghaltakat (n=13), a kardiopulmonális bypass nélkül operált gyermekeket (n=153) és a hiányos adatokkal rendelkező eseteket (n=14), így 657 beteg maradt az adatbázisban. A műtőben elhunyt betegek halál oka refrakter miokardiális elégtelenség (n=8), kis kamra méret (n=3) és pulmonális hipertóniás krízis (n=2) volt.

3.2.3 TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

Az Etikai Bizottság engedélye után (482-2/07) a prospektív módon gyűjtött adatbázisból retrospektív módszerrel vizsgáltuk a transzfúzió és a vérvesztés hatását a 2002. január 1-től 2003. december 31-ig operált 18 évesnél fiatalabb betegeknél. Az aprotininnel foglalkozó cikkhez hasonlóan itt is 657 beteg adatai kerültek a végső elemzésre.

3.2.4 AZ AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

Az adatokat az Etikai Bizottság előzetes engedélyével vettük fel, vizsgálatunk engedélyszáma: TUKEB 189/2008. Az adatbázisunkban 1767 beteg volt. 102 beteget kizártunk, mert a másodikként szereplő műtét egy bentfekvés alatt történt, 8 beteg pedig nem volt RACHS szerint besorolható. További 155 beteget kizártunk, mert 35-en meghaltak a műtétet követő 24 órán belül, 76 betegnek pedig nem állt rendelkezésre preoperatív, 44 betegnek pedig posztoperatív kreatinin clearance-e. Az elemzésben végül 1510 szívműtéten átesett beteg gyermek (<18 év) szerepel, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak. A végső elemzésre kerülő betegcsoportban minden egyes betegnél rendelkezünk a kreatinin clearance és a vizelet mennyiség adataival, és ezeknek megfelelően soroltuk be őket a releváns pRIFLE kategóriába, amennyiben átlépték az adott kategória által támasztott határértékeket. Besorolásunkban vagy az CCI, vagy a vizelet mennyiség szerinti számítását vettük alapul, de nem kombináltuk a kettőt a pRIFLE klasszifikáció során.

3.2.5 AZ AKI OSZTÁLYOZÓ RENDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Az adatbázisunkban 1665 szívműtéten átesett gyermek (<18 év) szerepel, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak. A betegek 80%-a esett át nyitott szívműtéten. Az adatokat az Etikai Bizottság előzetes engedélyével vettük fel, vizsgálatunk engedélyszáma: TUKEB 189/2008. A vizsgálaton való részvételhez nem volt szükség a szülők írásbeli hozzájárulására. Azon betegek esetében, akik a fenti időszak alatti hospitalizációjuk során

több operáción is átesetek, kizárólag az első műtétjük adatait használtuk fel. A vizsgált időszakban 1665 műtét történt. 155 beteget (9,3%) azért kellett kizárnunk a vizsgálatból, mert esetükben hiányzó veseműködési paraméterek miatt a CCI nem volt kiszámítható, másik 21 beteget (1,3%) pedig további meghatározó változók hiánya miatt távolítottunk el a rendszerből. A fennmaradó 1489 beteget a már ismertetett kritériumok szerint soroltuk be a három klasszifikáció alapján, a negyedik csoportot pedig a vesekárosodás szerint egyik kritériumrendszer által sem besorolt betegek alkották.

3.2.6 FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Prospektív módon gyűjtött, konszekutív adatbázisunkban 1665 szívűműtéten átesett gyermek (<18 év) szerepel, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak. A betegek 80%-a esett át nyitott szívűműtéten. Az adatokat az Etikai Bizottság előzetes engedélyével vettük fel, vizsgálatunk engedélyszáma: 25980/2012/EKU, 454/PI/2012). A vizsgálaton való részvételhez nem volt szükség a szülők írásbeli hozzájárulására. Azon betegek esetében, akik a fenti időszak alatti hospitalizációjuk során több operáción is átesetek, kizárólag az első műtétjük adatait használtuk fel. 144 beteget zártunk ki az analizisből, akik preoperatívan is vesepótló kezelésre szorultak, vagy folyadékadataik hiányosak voltak, így végül 1520 beteg adatait elemeztük.

3.2.7 INFEKCIÓ ÉS KOLONIZÁCIÓ VIZSGÁLATA

Ez az adatbázis is a 2004. január és 2008. december között ápolt betegek adataiból állt. Etikai engedély száma (SE TUKEB: 565/2012) A betegeket két csoportra osztottuk: azokra, akiknél szepszist diagnosztizáltunk (infekciós csoport), és azokra, akiknek pozitív tenyésztési leletük volt a posztoperatív intenzív osztályra kerülésük után, a szepszis klinikai tünetei nélkül (kolonizált csoport). Azokat a betegeket, akiknek endokarditiszük, preoperatívan fennálló infekciójuk vagy kontaminációjuk volt az orr- és szájüregben, kizártuk az analizisből. A vizsgált ötéves periódusban 1665 beteget operáltunk meg. A betegek 9,3 %-ának (179 beteg) volt bizonyított infekciója, 253 betegnél (15,2 %) pedig kolonizáció fordult elő. Ebben az analizisben a szeptikus és kolonizált betegek posztoperatív szövődményeit, a patogén kórokozókat elemeztük. Így 141 kolonizált beteg adatait hasonlítottuk össze 141 szeptikus beteggel, propensity szkór párosítás segítségével.

3.2.8 CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

2004 januárja és 2008 decembere között 1664 beteget ápoltunk a GOKI Posztoperatív Intenzív osztályán. Közülük 24 betegnek volt chylothoraxa, így a chylothoraxban szenvedő betegeket 10 éves idő intervallumban kerestük. A TUKEB engedély száma 25980/2012/EKU volt. A chylothorax előfordulását tehát a 2001-2012 időszakra számoltuk ki. A propensity szkórral párosítással végzett analizisben a 2004-2008-ban gyűjtött adatbázisban kerestünk párokat. A chylothorax diagnózisát a pleurális folyadék megléte és annak triglicerid (>110 mg/dL) és fehérjetartalma (>20 g/L) alapján diagnosztizáltuk.

3.2.9 DOWN-SZINDRÓMA KÓROKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

A 2003 januárja és 2008 decembere közötti időszak 2063, konszekutív, 18 évnél fiatalabb, szívsebészeti műtéten átesett és a szívsebészeti intenzív osztályra felvett betegének adatait használtuk ebben az adatbázisban, a retrospektív vizsgálat engedélyezési száma TUKEB 567/2012. 366 betegnél voltak hiányosak az adatai, 27 beteg halt meg a műtét során (egyik sem szenvedett Down szindrómában). Az analizisben 1538 kontroll és 129 Down szindrómás beteg adatait használtuk. A Down szindróma meghatározása a külső jegyek

meglétén túl a genetikailag igazolt 21-es triszómia diagnózisát is igényelte. Az elemzésben 298 újszülött, 570 csecsemő és 799 gyermek adataiból propensity szkórral képeztünk két összehasonlítható kohorszt. Így képeztünk egy 222 beteg adatait tartalmazó mintát, tehát 111 Down szindrómás beteghez képeztünk 111 párt a kontroll csoportból.

3.2.10 AZ INZULIN ÉS AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMÁNAK KAPCSOLATA A POSZTOPERATÍV KIMENETELLE

Ebben az adatbázisban a 2003. január és 2008. december közötti periódus 2063, konsekutív, 18 évnél fiatalabb szívsebészeti műtéten átesett és a szívsebészeti intenzív osztályra felvett betegének adatait használtuk. A retrospektív vizsgálat engedélyezési száma TUKEB 567/2012. A hiányzó adatokat tartalmazó esetek kiszűrése után 1667 beteget tudtunk elemezni az inzulinnal kezelt analízisben, és 1401 esetet a glükóz mennyiségét elemző analízisben. Az utóbbi esetben ugyanis csak a 20 kg alatti betegeket vizsgáltuk, mert itt történt változás az infúziós oldat cukor koncentrációjában. Egyik betegnek sem volt diabetesze.

3.2.11 HEMODINAMIKAI PARAMÉTEREK MÉRÉSE 1 ÉVES KOR ALATT

A prospektív vizsgálatba egy év alatti, 10 kilogrammnál kisebb súlyú betegeket vontunk be az Etikai Bizottság (SE TUKEB 52/2009) előzetes engedélyét és a szülők beleegyező nyilatkozatát követően. Mind a 13 csecsemő elektív kardiopulmonális bypass-szal végzett műtéten esett át, és minden beteg komplett kétkamrás, zárt keringésű rekonstrukciós műtétet kapott. Minden beteg egy jobb oldali juguláris vénás katétert és egy 3 French átmérőjű artéria femoralisba helyezett, termisztoros termodilúció mérésére alkalmas katétert kapott (PVPK20133L07-N, Pulsion Medical Systems, München, Németország). A mérésekhez a PICCO plus hemodinamikai monitort használtuk (PICCO Plus v4.12, Pulsion Medical Systems, München, Németország). A termodilúciós méréseket a műtőben CPB előtt és után, majd a posztoperatív intenzív részlegre érkezéskor, valamint azt követően hat óránként legalább egyszer elvégeztük. A transzpulmonális termodilúció során három alkalommal fecskendeztünk 3 ml hideg izotóniás konyhasóoldatot a vena jugularis internába helyezett kanülbe. A három mérés értékét átlagoltuk, a perctérfogatot (cardiac output, CO) mértük meg. A mérés további számolt paraméterei voltak a verőtérfogat (stroke volumen, SV), a globális végdiasztolés volumen (Global enddiastolic volume, GEDV), valamint a fentiek testfelszínre indexált értékei, mint a perctérfogatindex (cardiac index, CI), a verőtérfogat index (stroke volume index, SVI) és a végdiasztolés index (global enddiastolic volume index, GEDVI). A monitor kiszámolt még két paramétert, az extravaszkuláris tüdővizet (extravascular lung water, EVLW), melyet testsúlyra indexáltunk (extravascular lung water index, ELWI), és a globális ejekciós frakciót (global ejection fraction, GEF).

A transzpulmonális termodilúciós mérést a transztorakális szív ultrahang vizsgálattal párhuzamosan is megismételtük. A vizsgálat GE Vivid-i (GE, Waukesha, Wisconsin Állam, USA) ultrahanggal történt. Az ultrahanggal a bal kamrai végdiasztolés átmérőt (LVEDD, left ventricle end diastolic diameter), a bal kamrai végszisztolés átmérőt (LVESD, left ventricle end diastolic diameter) és a bal kamra kiáramlási pálya sebesség idő integrálját (left ventricular outflow tract velocity time integral, LVOT-VTI) mértük, és a frakcionális rövidülést (fractional shortening, FS) számoltuk a

$$FS(\%) = [(LVEDD - LVESD) / LVEDD] \cdot 100$$

képlet alapján. Minden mérésnél regisztráltuk a monitor nyomásértékeit is.

3.2.12 OXIGÉNSZÁLLÍTÁS ÉS OXIGÉNFOGYASZTÁS VIZSGÁLATA EGY ÉVES KOR ALATT

Az oxigénszállítás és -fogyasztás vizsgálatához a termodilúciós összehasonlító vizsgálatból gyűjtött adatokat használtuk. A termodilúciós vizsgálatok idejében artériás és vénás vérgáz vizsgálatok is készültek (Cobas b 221, Roche Ltd, Basel, Svájc). Ezek eredményeit használtuk fel a származtatott értékek kiszámolásánál. Etikai engedély SE TUKEB 52/2009.

Az artériás és vénás parciális oxigén nyomást (arterial and venous oxygen partial pressure P_{aO_2} , P_{vO_2}), a széndioxid parciális nyomást (carbon dioxide partial pressure P_{aCO_2} , P_{vCO_2}), az oxigén szaturációt (oxygen saturation S_{aO_2} , S_{vO_2}), a pH-t, a base excess-t és a hemoglobin koncentrációt (Hgb) regisztráltuk. Az alábbi egyenletek alapján számoltuk ki az artériás oxigén tartalmat (arterial oxygen content, C_{aO_2}), a vénás oxigén tartalmat (venous oxygen content C_{vO_2}), az arteriovenózus oxigén különbséget (arterio-venous oxygen content difference, C_{avO_2}), az oxigén szállítás testfelszínre indexált értékét (oxygen delivery indexed for body surface area, DO_2i), az oxigénfogyasztás testfelszínre indexált értékét (oxygen consumption indexed for body surface area, VO_2i) és az oxigén extrakciót (Oxygen extraction, OER).

4 STATISZTIKAI ELJÁRÁSOK

Adatbázisunkban a következők szerint soroltuk a változókat öt csoportba: a kardiológus által meghatározott preoperatív, illetve a posztoperatív adatok, a sebészi adatok, az aneszteziológiai adatok, valamint egy intenzív terápiás szakorvos konszekutívan dokumentált változói. Az adatok összegzése céljából leíró statisztikát alkalmaztunk, s azokat először eloszlás szerint elemeztük. A gyűjtött adatokat kategorikus és folytonos változóként kezeltük, az előbbieket gyakorisággal és százalékos értékkel, az utóbbiakat parametrikus esetben átlaggal és standard deviációval (SD), nonparametrikus esetben mediánnal (med) és 25-75% közötti interkvartilis tartománnyal (IQR) tüntettük fel. A hiányos adatokkal bíró betegeket – különös tekintettel a kiindulási változókra és a klinikai eredményekre – kizártuk a vizsgálatunkból. Folyamatos változók esetén a szövődményekkel rendelkező és az azoktól mentes betegek összehasonlítására Mann-Whitney U-próbát alkalmaztunk.

4.1 LOGISZTIKUS REGRESSZIÓ

A logisztikus regressziós vizsgálat egy, a valószínűségi eloszláson alapuló számítást hajt végre. A végeredmény az esély-arány, azaz az odds ratio (OR), amely, ahogy neve is mutatja, két esély (odds) arányulása. Az egyváltozós regressziós analízisben a $p < 0,2$ -nél kisebb értéket adó változókat többváltozós modellel vizsgáltuk. Azonban fontos követelmény, hogy a megfigyelések legyenek függetlenek, és a független változók lineárisan utaljanak a függő változóra. A betegség vagy a szövődmény (AKI, chylothorax, infekció, Down-szindróma) kéttagú, s függő változóként jelent meg. A további, a szövődmények megjelenésével összefüggésben levő kovariánsok pedig prediktív változókként szerepeltek a módszerben. A fent ismertetett statisztikai model megbízhatóságának és prediktív képességének bizonyítása érdekében végzett számításoknál a modellek megkülönböztetésére c-indexet, kalibrációjukhoz Hosmer-Lemeshow tesztet alkalmaztunk. Utóbbi azt a nullhipotézist vizsgálja, hogy az algoritmus hatékonyan szétválasztja-e az adott két csoportot. Az adatsor modellezésére, a modelszelekcióra és a legjobban illeszkedő végső model kiválasztására az Akaike információs kritérium módszert alkalmaztuk a visszafelé haladó (backward stepwise) regressziós lépések során. A model ellenőrzésére és a prediktivitas becslésére a c-indexet és a Hosmer-Lemeshow tesztet használtuk.

4.2 ROC ANALÍZIS

Receiver operating characteristic (ROC) elemzéssel és az area under curve (AUC) számolásával állapítottuk meg, hogy a pRIFLE, AKIN, KDIGO besorolás különböző életkorban milyen mértékben képes a mortalitás, valamint a dialízis szükségességének becslésére. Az ROC elemzéssel egyrészt az AKI osztályozó rendszerek hatékonyságáról kapunk információt, másrészt a görbe alatti terület (area under the curve, AUC), vagy c-statisztika értéke az algoritmusok komparatív validációja is. Ha a terület, azaz a c-index maximális (=1), akkor a betegek és az egészségesek a vizsgálati eredményeik alapján teljesen elkülönülnek, ha 0,5 akkor az algoritmus/osztályozó rendszer használhatatlan az elkülönítésre. Az ROC-görbe az 1-diagnosztikai specificitás [valódi negatív/(tévesen pozitív+valódi negatív)] függvényében, az egyes diagnosztikai határértékek alapján fejezi ki a diagnosztikai szenzitivitást [valódi pozitív/(valódi pozitív+tévesen negatív)].

4.3 PROPENSITY SZKÓR ALKALMAZÁSA

A módszer alkalmas a regiszter/kohorsz vizsgálatokban a kezelőorvos egyéni megítélésén alapuló terápiás döntésekből adódó torzítások kiküszöbölésére, valamint megmutatja egy kezelés átlagos hatását a kezelt betegekben a nem kezelt kontrollcsoporthoz képest. A propensity szkórt adatbázisunkban többváltozós logisztikus regresszió alkalmazásával hoztuk létre. Minden egyes beteg propensity szkórájának kiszámításánál a propensity szkór derivációs modellt alkalmaztunk. A propensity szkórba olyan változókat vettünk be, ami lényeges vagy különbözik a két betegcsoportban az összehasonlítás szempontjából. A kovariánsok egyensúlyának jellemzésére és ellenőrzésére az abszolút standardizált differencia érték szolgál, a standardizált differencia <0,1 alatt jó, de legfeljebb 0,25 lehet. A módszer alkalmazásával megfelelő egyensúly volt elérhető a kiindulási kovariánsok között, a standardizált differencia valamennyi esetben <0,25 volt.

Az így eredeztetett értékeket használva hozzárendeltünk minden egyes szövődményes beteghez egy, a rendszerben vizsgált tulajdonságait illetően leginkább hozzá illő kontroll beteget. A hozzárendelés során az 5→1 computerized greedy logaritmust használtuk, vagyis az első körben az adott szövődményes beteghez olyan kontroll pácienszt csatoltunk, akinek a propensity értéke öt számjegyben azonos volt. Akiknél ez nem állt fenn, azokhoz a következő körben négy számjegy azonosságban rendeltünk beteget, és ezt így folytattuk tovább adott esetben egészen az egy számjegy-azonosságig.

A fenti szisztéma szerint párokba rendszerezett beteg és kontroll betegek adatait folyamatos változók esetén a korábban ismertetett páros t-próbával és Wilcoxon-féle signed rank teszttel, míg kategorikus változóknál McNemar-féle teszttel hasonlítottuk össze. A McNemar-próba kategorizált változók eloszlását vizsgálja egy csoportban, vagy két összetartozó csoportban.

Kutatásunk során az SPSS 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL), illetve a későbbi verziójú statisztikai szoftvert használtuk, és 0,05-nél kisebb p érték esetén mondtuk ki a statisztikailag szignifikáns különbség tényét.

4.4 AZ EGYES TANULMÁNYOK SPECIFIKUS STATISZTIKAI JELLEMZŐI

4.4.1 A GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A változókat preoperatív, intraoperatív és posztoperatív változókra osztottuk. A preoperatív változók között demográfiai paraméterek (kor, testsúly, nem, percentilis), Down-szindróma,

diszmorfia, kromoszóma abnormalitás, preoperatív pulmonális hipertónia, tracheomalácia, neurológiai károsodások (ultrahanggal, CT-vel igazolt neurológiai elváltozás, görcsök, parézisek), preoperatív gépi lélegeztetés, preoperatív inotróp támogatás, műtét előtti intenzív osztályos tartózkodás, láz szerepeltek. A műtétről gyűjtött változók közé tartozott a kardiopulmonális bypass ideje, az aortalefogás ideje, a teljes keringés leállítása, a műtét idő, a reoperáció, a műtét sürgőssége (emergenciális, sürgető vagy elektív) és a műtét komplexitása, a RACHS kategóriákkal kifejezve. A legalacsonyabb base excess, a pH, a transzfúzió mennyisége (ml/kg-ban), az inotróp szerek mennyisége (dopamin, dobutamin), a harmadik inotróp szer igény szintén külön változóként szerepelt. A műtét végén a Horowitz kvóciénst (paO_2/FiO_2), a nyitott mellkas tényét, a pacemaker igényt és a base excess is regisztráltuk. Az első 24 órában a fentieken kívül a folyadék bevitel, a vizelet mennyisége, a vérvesztés, a transzfúzió mennyisége szerepelt további változóként. A késői posztoperatív faktorok közé tartozott a reoperáció szükségessége, a dialízis igény, az alacsony perctérfogó szindróma, a keringési instabilitást okozó ritmuszavar, a szepszis, a nonvaszkuláris légzési elégtelenség, a neurológiai szövődmény, tracheomalácia, valamint a lélegeztetési és az intenzív osztályos tartózkodási idő.

A megnyúlt (prolonged mechanical ventilation, PMV, $t > 61$ h) és a hosszú lélegeztetés (LMV; long mechanical ventilation, $t > 7$ nap) szerepeltek függő változóként, és a fent felsorolt változókat elemeztük egyváltozós logisztikus regresszióval. A $p < 0,20$ alatti összefüggés esetén a többváltozós modelben elemeztük a pre-, intra- és posztoperatív változókat külön-külön és egy modelben is. Megnéztük a 24 órán belül jelentkező, független összefüggést mutató változókat, és azokat, amelyek az egész perioperatív időszakban jelen voltak.

4.4.2 APROTININ ALKALMAZÁSA

Az aprotininnel kezelt, ill. nem kezelt csoportok nem voltak egyformák, ezért propensity szkórt képeztünk 45 pre- és intraoperatív változóból. A model binominális, logisztikus regresszióval készült, ahol az aprotinin kezelés volt a függő változó. A model erejét Hosmer-Lemeshow teszttel és c-indexszel vizsgáltuk.

A kimenő változó a dialízis igény és a renális diszfunkció előfordulása volt. A renális diszfunkció meghatározása a pRIFLE kategória szerinti AKI kategória szerint történt. Ezekben a modellekben a $p < 0,20$ alatti, egyváltozós összefüggést mutató változókat többváltozós backward eliminációs, logisztikus regressziós modelben elemeztük. Ezt követően a független összefüggést mutató változók mellé egy külön modelben odatettük a propensity szkórt és az aprotinin adásának tényét is.

4.4.3 TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

Az alapstatisztikai elemzéseket követően a műtét alatt és a műtét napján adott vörösvértest, friss fagyasztott plazma és a trombocita prediktorait lineáris regresszióval számoltuk ki. A többváltozós lineáris regressziós modelleket a transzfundált vérkészítményekre külön-külön, valamint az összes adott mennyiségre (ml/kg-ban) is elkészítettük. A vérkészítmények mennyiségének normalizálását négyzet gyököt vonva számoltuk át (square root transformation). Az egyváltozós lineáris regresszió kiszámítása után a $p < 0,2$ alatti összefüggést mutató változókat tettük be a többváltozós modelbe, és backward eliminációt használtunk. Meghatároztuk a koefficienseket, majd variancia inflációs faktortal vizsgáltuk a kolinearitást.

Ezt követően az össztranszfúzió mennyiségét, majd külön-külön a vérkészítmények független kapcsolatát elemeztük – a mortalitással, az alacsony perctérfogással, a dialízis igénnyel, a légzési elégtelenséggel, az infekcióval és a neurológiai szövődményekkel.

Először propensity szkórt használtunk a mortalitással és a szövődményekkel összefüggésben lévő egyéb tényezőkre, s azt minden betegre és minden szövődményre kiszámoltuk. A többváltozós logisztikus regresszió eredményeit az ROC analízis c-indexszével ellenőriztük. Végül az össztranszfúzió és a vérkészítmények (ml/kg-ban és egységenként mérve) független összefüggését elemeztük egy propensity szkórral és a betegség súlyosságával független összefüggésben lévő perioperatív tényezőkre illesztett többváltozós modelben.

4.4.4 AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

A szövődmények és a pRIFLE szerinti kategóriák közötti összefüggést Wilcoxon rank tesztel elemeztük. A betegek és a kohorsz aránya az látható. A RACHS kategóriába be nem sorolható, az elhunyt és a számunkra meghatározó adatok tekintetében hiányossággal bíró betegeket eltávolítva az adatbázisunkból végül 1510 gyermek változójának segítségével végeztük el a statisztikai számításokat. Az AKI és nem AKI betegek számos pre- és intraoperatív változójuk tekintetében különböztek egymástól, ezért a kiegyenlítéshez propensity szkórral párokat képeztünk. A propensity szkórt binomiális logisztikus regresszióval, 20 változóval képeztük. A modellt Hosmer-Lemeshow tesztel és c-indexszel ellenőriztük. Ennek segítségével 325 párt állítottunk össze. A szövődményeket páros t-tesztel vagy Wilcoxon tesztel, a kategorikus változókat McNemar tesztel elemeztük.

4.4.5 AZ AKI OSZTÁLYOZÓ RENDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A KDIGO, pRIFLE, AKIN kategóriák és a mortalitás kapcsolatát először egyváltozós analízissel elemeztük. Megvizsgáltuk a különböző korcsoportokban (újszülött, csecsemő, gyermek) az AKIN és a pRIFLE kategorizálás prognosztikai képességét a mortalitásra és a dialízis igényre. A diszkriminatív analízist ROC görbékkel végeztük.

4.4.6 FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

A folyadék túlterhelés adjusztált modeljét – a mortalitásra, az alacsony perctérfogat szindrómára (LCOS) és az elhúzó gépi lélegetetésre (PMV) – többváltozós logisztikus regresszióval elemeztük. A model kiválasztását az Akaike Information Criterion segítségével végeztük, backward stepwise szelekciós metodikával. A mortalitás rizikófaktorainak meghatározására az első model a következő változókat tartalmazta: CPB idő (perc), műteti idő (perc), preoperatív inotróp alkalmazása, késleltetett mellkas-zárás, RACHS pontszám, akut műtét, a kor logaritmikus transzformációja, mély hipotermiás szív megállás (DHCA), testsúly (kg), intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg), intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg), intraoperatív aprotinin alkalmazás, legmagasabb VIS pontszám, nem (férfi), aortalefogás ideje (perc), nitrogén monoxid (NO) alkalmazása, vérvesztés a műtét napján (ml/kg), vesepótló kezelés (renal replacement therapy, RRT) alkalmazása, LCOS megjelenése, posztoperatív súlyos infekció fellépte. A mortalitás rizikófaktorait leíró végső modelben maradt nem szignifikáns változók pedig: a legmagasabb VIS pontszám, a férfi nem és a posztoperatív súlyos infekció voltak, amelyek nem kerültek feltüntetésre.

Az LCOS rizikófaktorainak meghatározására az első model a fentiekén kívül (az intraoperatív aprotinin felhasználás, a percben mért aortalefogási idő és a posztoperatív infekció nélkül) a következő változókat tartalmazta: intraoperatív ultrafiltráció használata, a mért legmagasabb SeCr érték ($\mu\text{mol/l}$). Az LCOS rizikófaktorait leíró végső modelben maradt nem szignifikáns változók: az intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg), az intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg), az intraoperatív NO adás és az intraoperatív ultrafiltráció voltak, amelyek nem kerültek feltüntetésre.

A második posztoperatív napon az 5%-nál nagyobb cFO rizikófaktorainak meghatározására szintén többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztunk. Az első model a következő változókat tartalmazta: nem (férfi), a kor logaritmikus transzformációja, testsúly (kg), preoperatív inotróp alkalmazás, preoperatív SeCr szint ($\mu\text{mol/l}$), RACHS pontszám, akut műtét, CPB idő (perc), DHCA, intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg), intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg), intraoperatív ultrafiltráció alkalmazása, késleltetett mellkas-zárás, legmagasabb VIS pontszám, legmagasabb posztoperatív SCr érték ($\mu\text{mol/l}$), NO alkalmazása, vérvesztés a műtét napján (ml/kg), RRT. LCOS. Az 5%-nál nagyobb folyadéktúltöltés rizikófaktorait leíró végső modelben maradt nem szignifikáns változók: a CPB idő (perc) és a RRT voltak, melyek nem kerültek feltüntetésre.

A folyadéktúltöltés, mint folyamatos változó rizikófaktorainak meghatározására lineáris regressziót alkalmaztunk. A folyadéktúltöltés rizikófaktorait leíró végső modelben maradt nem szignifikáns változók: a kor (logaritmikusan transzformálva), a férfi nem, a CPB idő (perc) és a DHCA voltak, amelyek nem kerültek feltüntetésre. A végső model statisztikailag szignifikáns volt ($F=21,164$; igazított $R^2 = 0,347$; $p<0,001$), nem fordult elő elsőrendű lineáris autokorelláció ($d=1,967$) és multikollinearitás. A túlélési adatok vizualizációjára Kaplan-Meier log-rank páronkénti összehasonlítást alkalmaztunk.

4.4.7 INFEKCIÓ ÉS KOLONIZÁCIÓ

Az infekciós és a kolonizált csoport pre- és intraoperatív változói különböztek, ezért a különbségek kiegyenlítésére propensity szkórt hoztunk létre, többváltozós logisztikus regressziót 20 változóból (súly, kor, cianózis, univentrikuláris szív, RACHS, reoperáció, pulmonális hipertenzió, pangásos szívelégtelenség, preoperatív inotróp kezelés captoprilrel, preoperatív ICU tartózkodás, preoperatív lélegeztetés, CPB idő, aorta lefogás ideje, műteti idő, legalacsonyabb hőmérséklet, DHCA, ultrafiltráció, posztoperatív inotróp szkór, transzfúzió mennyisége, aprotinin, nitrogén-monoxid). Az alkalmazott szkórral 141 párt tudtunk összeállítani a 253 kolonizált és a 179 infekciós betegből.

4.4.8 CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

A chylothoraxban szenvedő betegek különböztek az adatbázis többi betegétől, ezért propensity szkórral párokat képeztünk 14 változóból: kor, RACHS, preoperatív ICU tartózkodás, preoperatív inotróp kezelés, captopril, CPB idő, aorta lefogás ideje, műteti idő, legalacsonyabb műtét alatti hőmérséklet, DHCA, folyadék egyensúly, nitrogén monoxid adása, RBC transzfúzió, aprotinin. 48 párt képeztünk. A továbbiakban a vaszkuláris ringgel operált betegeket és párjaikat kizártuk az elemzésből, mert más volt a kezelési algoritmusuk. Így végül 42 pár adatait elemeztük.

4.4.9 DOWN-SZINDRÓMA KÓROKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

A Down-szindrómás betegek posztoperatív szövődményeit hasonlítottuk össze az adatbázisunkban propensity szkórral képzett kontroll csoporttal. A Down-kóros betegek a kontroll csoporttól kor, akut műtét, reoperáció, preoperatív ICU tartózkodás, cianózis, pulmonális hipertenzió, preoperatív prosztataaglandin adása, RACHS, transzfúzió mennyisége, posztCPB inotróp index, CPB idő, késleltetett mellkas-zárás, valamint aprotinin és posztCPB NO adásban különböztek. Összesen 111 párt tudtunk képezni. Az 1667 fős elemezhető adatbázisban 129 Down szindrómás beteg volt.

4.4.10 AZ INZULIN ÉS AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMÁNAK KAPCSOLATA A POSZTOPERATÍV KIMENETELLE

Kétszer két csoportot vizsgáltunk: inzulint kapott és inzulint nem kapott betegeket hasonlítottunk össze, ill. a posztoperatív időszakban adott 5%-os és 10 %-os cukoroldattal kezelt betegeket. Mindkét esetben propensity szkór segítségével egyenlítettük ki a különbségeket, és képeztünk párokat. 171 inzulinos beteget tudtunk párosítani nem inzulinos betegekkkel. A cukortartalom szempontjából vizsgált csoportokban csak a 20 kg alatti betegeket vizsgáltuk. Az 1401 beteget tartalmazó adatbázisban 319 beteget kezeltünk 5%-os glukózáldattal a posztoperatív időszakban. 298 párt képeztünk az 5% és a 10% cukoroldattal (változó nátrium tartalommal) képzett posztoperatív infúziós oldattal kezelt gyermekekből.

Az inzulinos kohorszban a propensity szkórt a következő változókból előállított többváltozós logisztikus regressziós modelből képeztük: férfi nem, logaritmikusan transzformált kor, akut műtét, reoperáció, preoperatív ICU tartózkodás, cianózis, pulmonális hipertenzió, preoperatív prosztataaglandin adása, RACHS, transzfúzió mennyisége, posztCPB inotróp index, CPB idő, aprotinin, késleltetett mellkas-zárás, posztCPB NO adás, valamint a műtéti napon mért maximum vércukor érték.

4.4.11 HEMODINAMIKAI PARAMÉTEREK MÉRÉSE 1 ÉVES KOR ALATT

Tizenhárom újszülött és csecsemő adatait elemeztük prospektíven. A többszörös összehasonlítást az ANOVA megismételt vizsgálattal (repeated measurements for AnOVA) és post hoc Bonferroni teszttel végeztük. A betegekre külön a súlyozott lineáris regressziós analízist alkalmaztuk, miután az egyes betegekre az átlagértéket kiszámoltuk. Két mérés között a delta értékeket – mint a százalékos változást az egymást követő paraméterek között – elemeztük.

4.4.12 OXIGÉNSZÁLLÍTÁS ÉS OXIGÉNFOGYASZTÁS VIZSGÁLATA EGY ÉVES KOR ALATT

Az alap statisztikai elemzések után az előző pontban részletezett többszörös ANOVA-t használtuk Bonferroni korrekcióval. Minden termodilúciós mérés után artériás és vénás vérgázelemzést végeztünk. Az oxigénszállítás, az oxigénfogyasztás származtatott értékei és az egyéb monitorizált paraméterek között Pearson korrelációt végeztünk. Két egymást követő mérés közötti különbségeket is kiszámoltuk és korrelációs analízisben vizsgáltuk a kapcsolatot az oxygen fogyasztás és széndioxid termelés között.

5 EREDMÉNYEK

5.1 GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ FAKTOROK

A 411 beteg átlagos lélegeztetési ideje 16 óra volt, a betegek 25%-a igényelt 61 óránál hosszabb lélegeztetést, 38 beteg (a minta 9,2 %-a) pedig hét napnál hosszabb időt töltött a lélegeztetőgépen. Az utóbbi betegcsoport intenzív osztályos tartózkodási idejének mediánja 14,9 nap (min-max: 7-58 nap) volt, az összes intenzív ápolás nap 33%-át tette ki. A betegek 29,1%-a igényelt komplex műtétet (RACHS 4-6), 25%-ának a CPB ideje hosszabb volt, mint 120 perc. Tizenöt beteget helyeztünk át másik kórházba, közülük kettő meghalt, a kórházunkban bekövetkezett mortalitási ráta 3,16% volt.

Az egyváltozós analízisben a perioperatív tényezők összefüggése a közepes és hosszú távú lélegeztetéssel különbözött egymástól. Down szindróma vagy dialízis csak a közepes idejű lélegeztetéssel mutatott összefüggést. A posztoperatív időszakban fellépő aritmia például

megnöveli a megnyúlt idejű gépi lélegeztetés idejét, de a hosszú távú lélegeztetés idejét nem.

A megnyúlt idejű lélegeztetésnél külön elemeztük a 24 órán belül mérhető rizikófaktorokat is. Négy tényező maradt szignifikáns összefüggésben a kimenetellel a többváltozós modelben: a CPB hossza (egység:30 perc; illetékt odds ratio, [AOR]:1,57, 95 % fiducia intervallum [CI]:1,26-1,95; $p=0,001$), a műtét alatt adott transzfúzió mennyisége (egység: 10ml/kg; AOR: 1,41, 95% CI: 1,18-1,71; $p=0,001$) és a CPB utáni Horowitz kvóciens (p_aO_2/FiO_2) (egység:100 Hgmm, AOR: 1,57, 95% CI: 1,22-2,03; $p=0,004$) és a beadott folyadék mennyisége (egység: ml/kg/h; AOR: 1,84, 95% CI: 1,42-2,38, $p=0,001$). A végső modelben (azaz a posztoperatív faktorok elemzése után) a posztoperatív szövődmények már sokkal erősebb faktoroknak bizonyultak, mint a pre- vagy intraoperatív tényezők. A hosszú távú lélegeztetés independens prediktorai: az urea nitrogén értékek (mmol/l; AOR:1,75, 95% CI: 1,39-2,21; $p=0,0001$), a nitrogén-monoxid igény (AOR:13,25, 95%CI: 4,02-43,63, $p=0,0001$), a nyitott szternum (AOR:6,52, 95% CI: 2,62-16,02; $p=0,0001$) és a tracheobronchomalácia voltak (AOR:13,25, 95% CI: 4,02-43,61, $p=0,0001$). Itt is magas odds rációt mutattak a posztoperatív szövődmények.

5.2 APROTININ

A vizsgált betegcsoport 675 főből állt. A vizsgált időszakban a betegek 40%-a kapott aprotinint, a komplex betegcsoportban ez az arány 58% volt. Aprotinint gyakrabban kaptak azok, akik cianotikus szívhibában szenvedtek, reoperációra volt szükségük és/vagy nagy kockázatú műtéten estek át. Ekkor az intraoperatív folyadék bevitel nagyobb volt, a CPB és az aortalefogás ideje is hosszabb lett, ezért ezekből a változókból egy kiegyenlítő, azaz propensity szkórt számoltunk. (A model C-index: 0,86, Hosmer-Lemeshow test: 3,9, $p=0,86$.)

A betegek közül 41-en (a populáció 6,24 %-a) igényeltek peritoneális dialízist, és a pRIFLE szerint 21,3%-ban fordult elő AKI. Bár az AKI és a dialízis előfordulása magasabb volt az aprotininnel kezelt csoportban a kontroll csoporthoz képest (dialízis 9,6% vs 4,1 %; $p=0,005$ az aprotininnel kezelt és nem kezelt csoportban), ez a különbség már nem volt szignifikáns, ha a betegeket a műtét súlyossága szerint osztályoztuk (RACHS 1-3 versus 4-6). Az aprotininnel kezelt csoportban a műtét utáni vérvesztés szignifikánsan alacsonyabb volt, és kevesebb friss fagyasztott plazmát és trombocitát igényeltek a komplex műtėti csoportban. Az AKI előfordulása a CPB idejével és a vazoaktív támogatás kumulatív mennyiségével mutatott független összefüggést.

A propensity szkórra adjusztált többváltozós modelben az aprotinin nem mutatott összefüggést sem az AKI-val (aprotinin AOR: 1,26, 95%CI: 0,66-1,92; $p=0,66$), sem a dialízis szükségességévé (AOR: 1,22 95% CI: 0,46-3,22; $p=0,68$). Az aprotinin nem emelte a halálozás kockázatát sem. Mindkét alcsoportban a CCI csökkenés tendenciájában nagyobb volt az aprotininnel kezelt csoportban.

5.3 TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

Ebben a tanulmányban a vizsgált betegcsoport 657 betegből állt. Egy éves kor alatt minden beteg kapott transzfúziót. Az FFP adása 100%, 44% és 30% volt rendre az újszülötteknél, a csecsemőknél, illetve a gyermekeknél, trombocitát pedig 38, 16, ill. 30% igényelt ugyanilyen megosztásban. Közülük 19,1% nem kapott vért, 13,2% több, mint 100 ml/kg-ot, 4,9% 150 ml/kg felett kapott. Azoknak a betegek az 50%-a, akik a műtėti időszakban 50 ml/kg felett kaptak vért, az első posztoperatív 24 órában is jelentős transzfúzióra szorult. Cianotikus és reoperáción átesett betegek transzfúziós igénye szintén magasabb volt.

Számos perioperatív változó mutatott szignifikáns összefüggést a transzfúzió mennyiségével. Ugyanez igaz a különféle véralkotók esetében is. A többváltozós lineáris regressziós modelben a testsúly mind az összes beadott, mind a VVT, az FFP és a trombocita beadott mennyiségével külön-külön vizsgálva is független összefüggést mutatott. Az FFP adása a pulmonális hipertenzióval, a preoperative CCI-lel és az intraoperatív folyadék egyensúllyal, valamint más összefüggésben nézve: egyes sebészekkel és aneszteziológusokkal volt független kapcsolatban. B sebész esetében magasabb volt a transzfúzió mennyisége, míg C aneszteziológus esetében kevesebb volt az FFP adása. A trombocita adása műtéti faktorokkal, mint pl. a műtéti idő hossza, a vasoaktív szkórral és a halasztott szternumzárással mutatott független összefüggést

A posztoperatív időszakban 30 beteg halt meg (4,6%), 105 betegnek (16,1%) volt alacsony perctérfogat szindrómája, 41 beteg (6,2%) igényelt dialízist, 77 betegnek (11,7%) keletkezett nem vaszkuláris eredetű légzési elégtelensége, és 110 betegnek (16,7%) lett infekciója. Minden szövődmény korrelált a transzfúzió mennyiségével egyváltozós analízisben. A transzfúzióra kiszámított propensity szkór c-indexe teljes vérmennyiségre 0,952, a FFP-re 0,856, a trombocitára 0,883 és a vörösvértest transzfúzióra 0,964 volt. Propensity szkórra illesztve a modellt: a vér és véralkotók adása független összefüggést mutatott a halálozással, az alacsony perctérfogat szindrómával, a pRIFLE AKI-val, a nonvaszkuláris légzési elégtelenséggel és az infekció előfordulásával. A VVT adása összefüggött az alacsony perctérfogat szindrómával, a nem vaszkuláris légzési elégtelenség elordulása pedig a FFP és a VVT adásával. Ugyanakkor a trombocita mennyisége csökkentette a légzési elégtelenség kialakulását.

Végül készítettünk egy olyan modellt, amelyikben egyszerre vizsgáltuk az összes transzfundált vérmennyiséget, azaz a VVT-t, FFP-t és trombocitát egyik modelben ml/kg-ban, a másikban egységekben mérve. Ezekben a modellekben korra, cianózisra, preoperatív ITO tartózkodásra, Down szindrómára, RACHS szkórra, sebészre, aneszteziológusra, a CPB és műtéti időre, aprotininre, minimum hőmérsékletre, nyitott mellkasra, kumulatív vasoaktív szkórra, nitrogén monoxid adására, pacemaker használatra adjusztáltuk a transzfúziót. A VVT adása összefüggött a dialízis igényel és a LCOS-sel, de a propensity szkórral kontrollált modelben már nem maradt az összefüggés szignifikáns. Az infekció előfordulása az összes transzfundált vér mennyiségével független összefüggést mutatott (egység ml/kg; AOR: 1,01, 95%CI: 1,002-1,02; p=0,01). A trombocita adása viszont csökkentette a nonvaszkuláris pulmonális szövődmények kialakulását (egység ml/kg; AOR: 0,89, 95%CI: 0,79-0,99; p=0,049).

5.4 AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

A vizsgált adatbázis 270 (17,9%) újszülött, 517 (34,2%) csecsemő és 723 (47,9%) gyermek adatait tartalmazta. A vizsgálatba került 1510 betegből 481-nek (31,9%) volt AKI-je a pRIFLE kritériumok alapján. Közülük 173 (11,5%) került a Risk, 26 (1,7%) az Injury, és 282 (18,7%) a Failure kategóriákba. A vizsgálat alatt összesen 55 beteg (3,6%) halt meg, közülük 12 (az elhunytak 21,8%-a) nem került egyik kategóriába sem, 4 (7,3%) a Risk és 39 (70,9%) a Failure csoportokba tartozott, az Injury csoportban nem volt halálozás. A dialízis szükségessége 96 betegnél (6,4%) állt fenn, közülük nyolcan (0,5% a teljes, és 8,3% az eredetileg is dializált populációból) nem érték el pRIFLE kritériumot. A vizeletmennyiségen alapuló kategorizáció nem mutatott összefüggést a szövődményekkel a korai posztoperatív szakban.

A posztoperatív szövődmények előfordulásának gyakorisága a pRIFLE kategóriák súlyossága szerint növekedett. A Failure kategória független összefüggésben állt a

posztoperatív morbiditás több tényezőjének megnövekedett kockázatával. A szövődmények előfordulása a pRIFLE kategóriák küszöbértékeit követve növekvő tendenciát mutatott.

Propensity szkórral segítségével párosítottunk 325 AKI-s beteget (481-ből) szintén 325 nem AKI-s kontroll beteggel (1081-ből), így két, párhuzamosan homogén csoportot hoztunk létre, ahol az egyes párba állított tagok hasonló rizikójú szív-műtéten estek át, a vizsgált változók tekintetében pedig nem különböznek egymástól lényegileg. A két csoport betegei között fennálló egyetlen meghatározó eltérés az AKI fennállása, illetve hiánya volt. Modelünk megbízható (a Hosmer-Lemeshow teszt alapján $p=0,3$) és diszkriminatív ($c\text{-index}=0,94$) volt. A párosítást követően azt találtuk, hogy a nem AKI-s betegekhez képest az AKI-t elszenvedett betegeknek nagyobb eséllyel volt alacsony perctérfogat szindrómájuk (AKI: 35,7% nem AKI 24,6 %; $p=0,002$), nagyobb arányban kellett őket dializálni (AKI: 7,1% nem AKI 1,8%; $p<0,001$), és gyakrabban fordult elő náluk infekció ((AKI: 21,2 % nem AKI 14,5 %; $p=0,03$), továbbá, hogy a gépi lélegeztetés ideje ($p=0,001$) és az intenzív osztályon töltött idő ($p<0,001$) szintén hosszabb volt a vesekárosodottaknál, mint a szövődménymentes betegeknél. A párosítás után az AKI csoportban a halálozás 5,2 % a nem AKI csoportban 2,5 % volt, nem különbözött szignifikánsan ($p=0,09$).

5.5 AKI KLASSZIFIKÁCIÓ

A három klasszifikáció összehasonlítása kapcsán a következőképpen alakult a vizsgált populáció és az egyes besorolások szerinti AKI-csoportokban szereplő gyerekek száma. Vizsgálatunkban összesen 1489 beteg szerepelt, közülük 481-nek (32,3%) volt vesekárosodása a pRIFLE rendszer szerint, 285-nek (19,1%) az AKIN klasszifikációnak megfelelően, és 409-nek (27,4%) a KDIGO kritériumai alapján. 74 beteg (5%) került úgy az AKI kategóriába a pRIFLE osztályozás alapján, hogy az AKIN és a KDIGO besorolás nem jelzett vesekárosodást.

54 beteg (3,6%) halt meg, és 96-nál (6,4%) volt szükség dialízisre. A legjelentősebb különbségeket az AKIN és KDIGO klasszifikáció között véltük felfedezni. A KDIGO által III-as kategóriába sorolt betegek egy jelentős része az AKIN kritériumok alapján alsóbb csoportba került. Az osztályozási rendszerek fokozatai szerint besorolt betegek közötti különbségeket az életkor függvényében is megvizsgáltuk. A legnagyobb különbség az újszülöttkori AKIN és pRIFLE osztályozás között volt.

Statisztikánk szerint az AKIN I kategóriának megfelelő, az alapértékhez képest történő 150-200%-os seCr szint emelkedés különbözik a pRIFLE legenyhébb, Risk kategóriájának 25%-os kreatinin clearance csökkenésétől. Ez a magyarázata annak, hogy miért nem kategorizálta egyik seCr alapon működő csoport sem a 74 (5%), kizárólag pRIFLE által besorolt beteget. Számításaink alapján az AKIN/KDIGO osztályozás I-es fokozata 33%-osnál nagyobb CrCl csökkenésnek felel meg.

A teljes populációt vizsgálva a pRIFLE Failure kategóriája (OR: 13,6, 95% CI: 7-26,3, $p<0,001$), az AKIN III fokozata (OR: 38,3, 95% CI: 20,6-70,9, $p<0,001$) és a KDIGO III fokozata (OR: 18,8, 95% CI: 9,6-36,6, $p<0,001$) esetében találtunk összefüggést a megnövekedett mortalitással. A ROC analízis szerinti AUC a teljes populációra vonatkoztatott mortalitás tekintetében hasonló értéket mutatott (AUC: 0,81).

A korcsoportok szerinti mortalitást vizsgálva az újszülöttek esetében az AKIN (AUC: 0,83), a csecsemőket tekintve a pRIFLE (AUC: 0,81), az egy évnél idősebb gyermekeket nézve pedig a KDIGO (AUC: 0,81) bizonyult a legmegbízhatóbbnak. Összességében a betegek 6,2%-ának (92 beteg) volt szüksége dialízisre. A vesepótló kezelés szükségességét az ROC analízis alapján legjobb arányban a pRIFLE rendszer jelezte előre a csecsemő

korosztályban (AUC: 0,89). Az AKIN és KDIGO kategóriákat az RRT-re vonatkozó kitétel nélkül vizsgálva azt találtuk, hogy kisebb prediktivitással bírtak, mint a pRIFLE.

5.6 FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS

Az 1520 vizsgált betegből 90 meghalt, 370 betegnél (25,4%) alakult ki LCOS, és 102 beteg (6,7%) szorult RRT alkalmazására. 22 beteg (1,3%) halt meg a műtét napján, 21 beteg (1,3%) az első, 6 beteg (0,4%) pedig a második napon hunyt el, ezáltal az összes halálozás 54%-a a vizsgált periódus alatt történt. A műtét napján dialízisre szoruló betegek magasabb intraoperatív folyadékegyensúlyal rendelkeztek (ml/kg, $20,3 \pm 25,3$ vs $24,16 \pm 41,1$; $p = 0,004$). 121 beteg (7,3%) érte el a KDIGO I-es; 29 beteg (1,7%) a II-es, és 114 beteg (6,8%) érte el a KDIGO III-as szintjét. Azok közül (153 beteg), akiknek a cFO-ja 5%-nál magasabb volt a második posztoperatív nap végén, 30-an (20%) voltak újszülöttek, 35-en (23%) estek át akut vagy sürgető műtéten, 20-nak (13%) univentricularis vitiuma volt, 9 beteg (6%) esett át artériás switch, 10 beteg (7%) módosított Blalock-Taussig shunt és 10 beteg (7%) Norwood-műtéten.

A zavaró változókra történő illesztés után a műtét napján mért kumulatív folyadék túltöltés (cFO) független változója maradt a halálozásnak; a cFO minden egyes százalékaival a halálozás bekövetkeztének esélye 14%-os emelkedést mutatott. A halálozás legfőbb prediktoraként az LCOS előfordulása 14-szeresére növelte a halál bekövetkeztének valószínűségét.

A kórházban elhunyt betegek közül a második posztoperatív nap végén az 5% cFO-t el nem érő betegek átlagos túlélési ideje 67,7 nap volt (95% CI, 62,1–73,4), míg az 5% és 10% közötti cFO-t elérő betegeknek 39,9 nap (95% CI, 35,6–44,3; $p=0,03$), az 5%-ot meghaladó cFO-t elérő betegeknek pedig 35,6 nap volt (95% CI, 23,2–48,1; $p<0,001$)

A többváltozós modelben a műtét napján mért cFO független összefüggést mutatott az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásával; a cFO minden egyes százalékaival a LCOS bekövetkeztének esélye 21%-os emelkedést mutatott. Az alacsony perctérfogat szindróma megjelenésének legfőbb prediktora, a dialízis alkalmazása, 5-szörösére növelte előfordulásának esélyét.

A pRIFLE osztályozás alapján a közepes súlyosságú (Injury) AKI betegek szignifikánsan több folyadékot kaptak a műtét alatt. A normális veseműködésű betegekhez képest mindhárom súlyossági fokozatot elérő gyermekeknek szignifikánsan pozitívabb volt a műtét napján mért folyadékegyensúlya. Az enyhe és a súlyos fokozatú veseelégtelenség kritériumát kimerítő betegek esetében a második posztoperatív napon mért folyadékegyensúly ugyan negatívba fordult és szignifikánsan alacsonyabb volt a vesekárosodás jeleit nem mutató betegekhez képest is, de a pozitív kumulatív folyadékegyensúlyt a pRIFLE Risk és Injury csoportjának még így sem sikerül kiüríteni (vagyis még összességében pozitív az egyensúly). Mindhárom pRIFLE kategóriát elérő betegek magasabb kumulatív folyadék túltöltéssel rendelkeztek a műtét napján a kielégítő vesefunkciójú gyermekekhez képest. A második posztoperatív napon, bár az enyhe és a súlyos fokú veseelégtelenség kritériumát kimerítő betegekben alacsonyabb volt a kumulatív túltöltés mértéke a műtéti napi és első posztoperatív naphoz képest, a felesleges folyadék eliminációjának kinetikája így sem érte el eredményeink alapján megfelelő mértéket. A vizeletelválasztás mértéke, a várakozásoknak megfelelően, a műtét napján az enyhe és közepes vesekárosodást mutató betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt.

A vizsgált periódus (72 óra) végén összesített cFO 5%-os, mint a klinikailag korábban többször is alkalmazott végpont rizikófaktorait vizsgáltuk. A magasabb testsúly mint protektív

prediktor szerepel a végső modelben (egység kg; AOR: 0,942, 95 % CI: 0,894-0,993; $p=0,026$), míg a vizsgált periódusban mért legmagasabb SCr szint (egység $\mu\text{mol/l}$; AOR: 1,012, 95 % CI: 1,003-1,021; $p=0,009$) és vazoaktív inotróp szkór (VIS), a műtét napján (AOR: 1,013, 95 % CI: 1,005-1,029; $p=0,042$) elvesztett vérmennyiség (egység: ml/kg; AOR: 1,014, 95 % CI: 1,004-1,025; $p=0,015$) és a LCOS előfordulása (AOR: 3,179, 95 % CI: 1,298-7,451; $p=0,009$), mint független tényezők – utóbbi fennállása esetén több, mint háromszorosára – növelték az 5%-nál nagyobb cFO bekövetkeztének esélyét.

5.7 INFEKCIÓ ÉS KOLONIZÁCIÓ VIZSGÁLATA

A vizsgált öt éves periódusban 1665 beteget operáltunk meg. A betegek 9,3%-ának (179 beteg) volt bizonyított infekciója, 253 betegnél (15,2%) pedig kolonizációja. Azok a betegek, akiknek infekciója volt fiatalabbak voltak, nagyobb inotrop támogatást igényeltek, gyakoribb volt a pulmonális hipertónia, transzfúzió és a nitrogen-monoxid igény. Propensity szkórral végzett párosítással 141 kolonizált beteg adatait hasonlítottuk össze 141 infekciós beteggel. A párosítás után a kolonizált csoportban szignifikánsan magasabb volt a Gram pozitív baktériumok aránya a leoltott mintákban (infekció: 59%, kolonizált: 70 %; $p=0,04$). A baktériumok további vizsgálatánál a koaguláz negatív *Staphylococcus aureus* volt gyakoribb a kolonizált csoportban (32%) az infekciós csoporthoz (52%) képest ($P=0,001$), míg a koaguláz pozitív *Staphylococcus aureus* az infekciós csoportban volt gyakoribb (infekciós: 15%; kolonizált 6%; $p=0,002$). A minta forrása szerint a kolonizációs csoportban gyakoribb volt a katéterből vett pozitív tenyésztés ($p=0,004$), míg a hemokultúra pozitivitás az infekciós csoportban volt gyakoribb ($p=0,04$).

Az infekciós csoportban gyakoribb volt a pulmonális szövődmények előfordulása ($p=0,01$). Az infekció jelentősen megnövelte a kórházi tartózkodás ($p=0,002$), a lélegeztetési idő ($p=0,006$) és a intenzív osztályos tartózkodás hosszát ($p=0,006$).

5.8 CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

A perioperatív chylothorax előfordulásának, rövid és hosszú távú kimenetelének elemzése volt a célja a következő tanulmányunknak. Mivel 2004-2008 között 24 betegnek volt chylothoraxa, az adatgyűjtést kiterjesztettük 2012-ig és visszamenőleg 2001-ig. Így 10 év alatt 48 chylothoraxos betegség rövid és hosszú távú kimenetelét hasonlítottuk össze az 1640 beteg adatait tartalmazó, 2004 és 2008 között operált betegcsoporttal. Propensity szkór párosítás segítségével hasonlítottuk össze a két betegcsoport rövid távú és elbocsátás utáni morbiditását és mortalitását. A chylothorax előfordulása 1,1% volt, megjelenése az első és a 29. nap között történt, mediánja a második posztoperatív napra tehető. Hét beteg (14,6 %) halt meg a közvetlen posztoperatív időszakban, tizenegy betegnek valamilyen genetikai betegsége is volt (3 Down szindróma, 3 Di-Giorgio szindróma, 1 IgA hiány, 1 VACTERL, 1 minor anomália). A kórházi tartózkodás ($p=0,01$) és a lélegeztetési idő ($p=0,002$) és a nonvaszkuláris pulmonális szövődmények előfordulása ($p=0,001$) szignifikánsan magasabb volt a chylothorax csoportban.

A chylothorax megjelenése nem emelte a mortalitást sem rövid, sem hosszú távon, sőt, a chylothorax nem jelent meg a későbbi műtétek során sem komplikációként a 41 betegen végzett 49 mellkasnyitást igénylő reoperáció során. Az utánkövetési idő alatt nem volt különbség fejlődésneurológiai elmaradás és epilepszia tekintetében, viszont nem nevezhető megnyugtatónak a neurológiai szövődmények előfordulási aránya a komplex szívhibák miatt operált betegek körében a chylothorax tényétől függetlenül.

5.9 DOWN-SZINDRÓMA KÓOKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

Ebben a vizsgálatban 1667 beteg adatait elemeztük. A minta 129 Down szindrómás és 1538 nem Down-szindrómás beteg adatait hasonlítottuk össze. A Down szindróma diagnózisa a látható külső jelek, ill. a 21-es kromoszóma triszómiája alapján történt. A párosítás előtt a két csoport szövődményei jelentősen különböztek egymástól. A Down-szindrómás csoportban magasabb volt a LCOS (32,6 % vs 21,2% ; $p=0,003$), a pulmonális szövődmény (Down:28,7% vs kontroll:14%; $p<0,001$) és a súlyos infekció (Down 22,5 % vs kontroll:11,9 %; $p=0,001$) a kontroll csoporthoz képest. A Down szindrómás betegek nehezebben lehetett leszoktatni a lélegeztetőgépről ($p=0,007$), hosszabb ideig feküdtek az intenzív osztályon ($P=0,04$), a kórházi tartózkodás is hosszabb volt ($p=0,05$).

Propensity szkór párosítás segítségével 222 beteg adatait hasonlítottuk össze, közülük 111 beteg (50%) Down szindrómás volt. A posztoperatív szövődmények előfordulása is hasonlóan alakult, csak a Down szindrómás betegek trombocita száma és kreatinin clearance-e volt alacsonyabb a kontroll csoporthoz képest.

5.10 AZ INZULIN ÉS AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMA ÉS A POSZTOPERATÍV KIMENETEL

Az öt éves periódusban 2060 beteget műtöttünk meg. A vizsgált adatbázis 1667 beteg adatait tartalmazta: 298 (17,8%) beteg volt újszülött korú, 577 (34,6%) volt csecsemő, 792 (47,5%) gyermek. A perioperatív időszakban 198 (11,8%) beteg kapott inzulin infúziót. Az inzulinnal kezelt csoportban a kiegyenlítő pontszám alkalmazása előtt magasabb volt a komplex műtétek aránya, a hosszabb CPB idő és a műtét előtti intenzív osztályos tartózkodás. Az intraoperatív időszakban gyakoribb volt a magasabb transzfúziós és inotróp igény. A kiegyenlítő pontszám alkalmazása után az inzulinos csoportban az infekció előfordulása (18,1% vs. 28,7%, $p = 0,0143$), a dialízis igény (11,7% vs. 24%, $p < 0,01$), az intenzív tartózkodás ideje hosszabb volt az inzulinos csoportban, ugyanakkor a halálozás az inzulinos csoportban alacsonyabb volt (inzulin: 7% vs kontroll: 12,9 % ; $p=0,049$ g).

Összehasonlítottuk az 5%-os glukóz infúziót kapó csoportot a 10% glukózt kapó infúziós csoporttal (korcsoportnak megfelelő nátrium tartalom egyidejű adása mellett). A kiegyenlítő pontszám alkalmazása után a két csoport (298-298 fő) összehasonlításánál a LCOS (17,1% vs 30,87% $p<0,01$), a pulmonális szövődmény (13,08% vs 22,48% $p<0,01$), a súlyos infekció (10,06% vs 20,46%, $p<0,01$) és a kórházi tartózkodás szignifikánsan magasabb volt a 10% tartalmú infúziót kapó betegeknél.

5.11 HEMODINAMIKAI PARAMÉTEREK MÉRÉSE EGY ÉVES KOR ALATT

Tizenhárom újszülöttet és csecsemőt vontunk be ebbe a vizsgálatba. Átlagéletkoruk 128 nap, a standard deviáció 126 nap volt. Testsúlyuk 2,9 és 6,5 kilogramm között volt, átlagosan 4,6 kg. A posztoperatív intenzív osztályon átlagosan nyolc napot (SD: 4,4 nap) töltöttek. A vizsgált időszakban 145 transzpulmonális termodilúció (TPTD) és 35 transztorakális echokardiográfiás (TTE) vizsgálat történt. Mindegyik beteg 1 évnél fiatalabb volt és a műtét során zárt keringésű műtéti megoldással oldották meg szívhibájukat.

Az echokardiográfiás értékek és a termodilúciós értékek közötti korrelációelemzésben jól megfigyelhető az összefüggés a verőtérfogat és a TTE bal kamrai szisztolés ($r: 0,69$, $p=0,013$) és diasztolés átmérők ($r: 0,073$; $p=0,007$) között. A végdiasztolés volumen korrelációs együtthatója a legerősebb ($r:0,84$; $p=0,001$). A GEDVI és a sztrokevolumen közötti , valamint a GEDVI és a perctérfogat közötti korreláció volt szignifikáns. Ugyanakkor

a frakcionális roströvidülés és a bal kamrai szisztólés átmérő fordított korrelációja is szignifikánsan magas volt ($r: 0,57$; $p=0,008$). A TTE segítségével mért értékek szoros korrelációt mutattak a TPTD-vel mért értékekkel, ugyanakkor a hagyományosan monitorizált nyomásértékek a TPTD volumetriás értékeivel (CO, SVI, GEDVI) nem mutattak összefüggést.

5.12 AZ OXIGÉNSZÁLLÍTÁS OXIGÉNFOGYASZTÁS KAPCSOLATA

A következő tanulmányban ugyanennek a betegcsoportnak az oxigénszállítását és oxigénfogyasztását elemeztük. Ehhez a termodilúciós adatokon kívül a 305 vérgáz mérés adatait is hozzárendeltük. Eredményeink alapján a betegeknél magasabb oxigénszállítási indexet mértünk, de az oxigénfogyasztási index relatíve stabil maradt. Az első posztoperatív 72 órában az oxigénszállítás javult, az arteriovenozus széndioxid differencia csökkent. Az oxigénszállítás (Do_2), az oxigén fogyasztás (VO_2), és az oxygen extrakció (OER) változásai alapján a korai időszak oxigén dependenciáját feltételezzük. A $S_{cv}O_2$ és a $P_{va}CO_2$ változása a korai posztoperatív időszakban párhuzamos.

Fontos megjegyeznünk, hogy a testsúllyal (mely a korrallal kevésbé korrelál) a betegnek nemcsak a perctérfogata, végdiasztolés volumene nő, hanem ezen paraméterek indexált értékei (CI, SVI, GEDI) is nőnek. Ezeket az értékeket extubálás után mértük és elemeztük.

6 ÖSSZEFOGLALÁS ÉS AZ EREDMÉNYEK KLINIKAI HASZNOSÍTÁSA

Egy mondatként összefoglalva: az elmúlt húsz évben megpróbáltuk szisztematikusan elemezni azoknak a szövődményeknek a rizikófaktorait, amelyeket betegeink kezelése során figyelembe kell vennünk, és elmondhatjuk, sikerült olyan összefüggésekre is rávilágítanunk, amelyek megváltoztathatóak, amelyeknek hatáserőssége csökkenthető, vagy a terápia célzott megváltoztatásával hatásuk akár meg is szüntethető. Megnyugtató, hogy e a tapasztalatainkat a publikációink nyomán más kutató és gyógyító centrumok is hasznosítják.

Ilyen fontos összefüggésnek tartom a transzfúzióval összefüggő analízisünk eredményeit is, amely reményeink szerint hozzájárulhatott olyan modernbb koncepciók és irányelvek kialakításához, továbbgondolásához, mint amilyen a célzott kivizsgálás, vagy a vérzés esetén kidolgozott protokollok követése. Szintén fontos mérföldkőnek tartom az elmúlt két évtized tükrében az antifibrinolitikumok szigorúbb indikációinak általunk is megfogalmazott felállítását. Az aprotinin története elősegítette a kutatásban szigorodó standardizált kutatási munkafolyamatok megalkotását és standardizálását, valamint a gyógyszeralkalmazásban használt posztmarketing vizsgálatok szükségességét.

Egyes tanulmányaink mára, az idő múlásával túlhaladottnak tűnnek (lélegeztetés), mert az extubálás „siettetésével” bizonyos szövődmények előfordulását csökkenteni lehet. De ugyanakkor a vizsgálataink azt is mutatják, hogy a hosszú távú lélegeztetés bizony továbbra is a gyermek szívsebészeti populáció legalább 15 %-át érinti, és a mai, „aktuális” rizikófaktorok megegyeznek a régebbi tényezőkkel.

A vesekárosodással foglalkozó kutatásaink során elsőként sikerült rámutatnunk az AKI kóroki szerepére a műtét utáni időszakban. Az is fontos megállapításunk volt, hogy a vesekárosodás klasszifikációja a vesepótló kezelés számbavétele nélkül kevésbé szenzitív, mint a pRIFLE kategóriák, és hogy a korcsoportok szerinti összehasonlításban a csecsemő, újszülött korban a legproblémásabb a kategóriába sorolás. Ez valószínűleg azért van, mert

az újszülöttek s a néhány hónapos betegek CCL-e nagyon közel van a normális határhoz, így feltételezzük, hogy a csökkent CCI és gyenge detoxikáló képesség összefüggésben lehet a vesekárosodás kialakulásával, amit enyhe formában renális anginának is nevezünk.

Ehhez a témához szorosan kapcsolódik a folyadék túltöltés témaköre is. Tanulmányainkban nagyszámú beteget tartalmazó adatbázison elemezve tudtuk megfogalmazni és pontosítani a folyadéktúltöltés kapcsolatát a mortalitással és a kardiális, renális szövődményekkel. Arra is rámutattunk, hogy a rizikófaktorok nem egyeznek meg sem az általános gyermek intenzív beteganyag sem a felnőtt szívsebészeti betegek rizikófaktoraival.

Korábbi eredményeink rávilágítottak a perctérfogat szoros kapcsolatára a vese diszfunkcióval és a natriuretikus peptide emelkedésével. A volumetriás vizsgálatok értékei jól korreálódtak a transztorakális echokardiográfiás paraméterekkel, de nem mutattak összefüggést a nyomásmérésekkel, vagyis kijelenthettük, hogy a perctérfogat becslése elengedhetetlen. Az oxigén fogyasztásával foglalkozó kutatásunk pedig szoros összefüggést talált az oxigénfogyasztás és a széndioxid termelés között, és ezek az elemzéseink felvetik a korai posztoperatív időszak oxigéndependenciáját is.

Végül egy kutatási célról, amelyet megfogalmazni a vizsgálatok alapján lehetséges volt, de – bár szerettem volna bizonyítani – eleddig az még nem sikerült: A chylothoraxszal kezelt betegek elemzése során észleltük, hogy a hosszú távú kimenetel komplex szív-műtéten átesett betegeknél bizony távolról sem kielégítő, vagy megnyugtató. Sok beteg szenved maradványtünetekkel, s egyszerűen fogalmazva: rosszak az iskolai teljesítmények. 2014-ben egy részletes kérdőívet töltöttünk ki a korábban, csecsemőkorban osztályunkon operált betegekkal és szüleikkel. S bár az elsődleges eredmények a viselkedéssel kapcsolatban nem olyan aggasztóak, mint feltételezhetnénk, azt ki kell jelentenünk, hogy továbbra sem szabad elhanyagolni a betegek szoros követését a kórházból távozás után. A maradványtünetek visszamenőleg is figyelmeztetnek és tanítanak minket.

7 A DOLGOZAT ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSAI

- A lélegeztetés időtartamával foglalkozó vizsgálatainkban azt találtuk, hogy megnyúlt intervallumra, tehát 61 óránál hosszabb időre főként a műtéttel összefüggő káros hatások szövődményeinek megelőzése miatt volt szükség (transzfúzió mennyisége, hosszabb CPB, pozitív folyadékkegyensúly). Ugyanakkor a 7 napon túli lélegeztetésnél már a szövődmények kialakulása (reoperáció, neurológiai károsodás pulmonális hipertóniás krízis) volt az indok.
- Kutatásunk hozzájárult a transzfúzió veszélyeinek pontosabb identifikálásához, és jelentős eredményünk annak dokumentálása, hogy a vér és véralkotók adása független összefüggést mutatott a halálozással, az alacsony perctérfogat szindrómával, a pRIFLE AKI-val, a nonvaszkuláris légzési elégtelenséggel és az infekció előfordulásával. A vörösvértestek adása összefüggött az alacsony perctérfogat szindrómával, a nem vaszkuláris légzési elégtelenség előfordulása pedig a FFP és VVT adásával mutatott korrelációt. Ugyanakkor a trombocita mennyisége csökkentette a légzési elégtelenség kialakulását.
- Az aprotinin adása nem volt közvetlen összefüggésben sem a mortalitással, sem a dialízisigénnyel, sem a pRIFLE-AKI vesekárosodással. A mi statisztikánkban propensity szkórral kiegyenlített többváltozós modellek szerepelnek.
- A gyerek populációinkban is szignifikánsan több vesekárosodott beteget határozott meg a pRIFLE és a KDIGO, mint az AKIN. Mindegyik kategorizálás esetében független kapcsolatot találtunk az adott kategorizálás legmagasabb fokozata és a

mortalitás között, valamint szoros volt az összefüggés a morbiditással is. Ugyanakkor a vizelet mennyiségével meghatározott kritériumok nem használhatóak.

- Vizsgálatunkban jól megfigyelhető, hogy a kumulatív folyadékegyensúlya pRIFLE Risk és Injury csoportjaiban 24-48 órával később ürül ki, mint az AKI nélküli csoportban. A RIFLE-F csoportban ez azért nem jellemző, mert a dialízis „segít” a folyadék eltávolításában.
- A posztoperatív vesekárosodás besorolási rendszereinek korcsoportonkénti összehasonlítása során, eredményeink alapján, a pRIFLE módszer – összemérve az AKIN és KDIGO rendszerrel – csecsemők esetén jelentősen jobb teljesítményt mutatott a mortalitás valószínűsítésében, és minden korcsoportban az RRT bevezetésének előrejelzésében. Továbbá megmutattuk, hogy a pRIFLE rendszer mindhárom súlyossági fokozatát elérő betegekben magasabb volt a korai posztoperatív folyadék túltöltés mértéke.
- Vizsgálatunk eredményei alapján bemutattuk, hogy a szívműtéten átesett gyermekek esetén a korai posztoperatív folyadék túltöltés független prediktív tényezője volt több szövődménynek is. A műtét napján mért magasabb túltöltés független összefüggést mutatott a halálozás emelkedett rizikójával. A műtét napján mért, tehát korai pozitív folyadékegyensúly az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásával, a késői, második posztoperatív napon mért folyadéktöbblet pedig az elhúzódó lélegeztetéssel állt kapcsolatban.
- A folyadék túltöltés létrejöttének vizsgálata során a magasabb kreatinin szintet és inotróp igényt, a korai posztoperatív vérvesztést és az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését azonosítottuk, mint a folyadék túlterheléssel független összefüggésben lévő rizikófaktorokat.
- A propensity szkórral kiegyenlített modelben azt találtuk, hogy infekció esetén magasabb a gyulladásos reakció mértéke, a kolonizáció leggyakrabban a centrális vénás kanülnél jelentkezik, és gyakrabban okozzák Gram pozitív baktériumok, főleg koaguláz negatív *Staphylococcus aureus* fajok. Az infekciót, azaz gyulladásos reakciót kiváltó betegcsoportnál szignifikánsan gyakoribb volt a kórokozó kimutatása a véráramból.
- A chylothoraxos csoportban hosszabb volt a lélegeztetési igény és a kórházi tartózkodás ideje propensity szkórral kiegyenlített analízisünk szerint. Ugyanakkor hosszú távú utánkövetés során észleltük, hogy a chylothorax ugyanannál az egyénnél nem fordul elő még egyszer, és hogy kimenetele hasonló a kontrollcsoport eseteihez, melynek tagjai szintén komplex műtéten estek át, hasonlóan szövődményes posztoperatív időszakkal.
- Down-szindrómás gyermekek műtét utáni mortalitása és szövődményei nem különböznek a kontrollcsoporthoz képest, propensity szkórral kiegyenlített vizsgálatainkban.
- A hemodinamikai mérések alapján elmondhatjuk, hogy a transzpulmonális termodilúcióval mért volumetriás értékek jól korreláltak a TTE paraméterekkel, de nem a a nyomásértékekkel.
- Oxigénfogyasztással foglalkozó kutatásunk pedig szoros összefüggést talált az oxigénfogyasztás és a széndioxid termelés között, s hogy a tapasztalatok felvetik a korai posztoperatív időszak oxigéndependenciáját is.

8 KÖZLEMÉNYJEGYZÉK

8.1 A TÉZISEKBEN FELHASZNÁLT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

- 1 Székely, A., Sápi, E., Király, L., Szatmári, A., & Dinya, E. (2006). Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia*, 16(11), 1166–1175. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.01957.x> IF: 1.677
- 2 Székely, A., Sápi, E., Breuer, T., Kertai, M. D., Bodor, G., Vargha, P., & Szatmári, A. (2008). Aprotinin and renal dysfunction after pediatric cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia*, 18(2), 151–159. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02398.x> IF: 1.469
- 3 Székely, A., Cserép, Z., Sápi, E., Breuer, T., Nagy, C. A., Vargha, P., ... Treszl, A. (2009). Risks and Predictors of Blood Transfusion in Pediatric Patients Undergoing Open Heart Operations. *Annals of Thoracic Surgery*, 87(1), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.09.079> IF: 3.644
- 4 Tóth, R., Breuer, T., Cserép, Z., Lex, D., Fazekas, L., Sápi, E., ... Székely, A. (2012). Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Annals of Thoracic Surgery*, 93(6), 1984–1990. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.046> IF: 3.454
- 5 Lex, D. J., Tóth, R., Cserép, Z., Alexander, S. I., Breuer, T., Sápi, E., ... Székely, A. (2014). A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Annals of Thoracic Surgery*, 97(1), 202–210. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.014> IF: 3.849
- 6 Lex, D. J., Tóth, R., Czobor, N. R., Alexander, S. I., Breuer, T., Sápi, E., ... Székely, A. (2016). Fluid Overload Is Associated with Higher Mortality and Morbidity in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*, 17(4), 307–314. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000659> IF: 3.495
- 7 Lex, D. J., Tóth, R., Cserép, Z., Breuer, T., Sápi, E., Szatmári, A., ... Székely, A. (2013). Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery-a propensity matched analysis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-166> IF: 1.018
- 8 Czobor, N. R., Roth, G., Prodán, Z., Lex, D. J., Sápi, E., Ablonczy, L., ... Székely, A. (2017). Chylothorax after pediatric cardiac surgery complicates shortterm but not long-term outcomes-a propensity matched analysis. *Journal of Thoracic Disease*, 9(8), 2466–2475. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.88> IF:1,804
- 9 Tóth, R., Szántó, P., Prodán, Z., Lex, D. J., Sápi, E., Szatmári, A., ... Székely, A. (2013). Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: A propensity-matched analysis. *Interactive Cardiovascular and*

Thoracic Surgery, 17(4), 691–697. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt267> IF: 1.109

- 10 Lex, D., Szántó, P., Breuer, T., Tóth, R., Gergely, M., Prodán, Z., ... Székely, A. (2014). Impact of the insulin and glucose content of the postoperative fluid on the outcome after pediatric cardiac surgery. *Interventional Medicine and Applied Science*, 6(4), 160–169. <https://doi.org/10.1556/IMAS.6.2014.4.4>
- 11 Gergely, M., Ablonczy, L., Kramer, S., Székely, E. A., Sági, E., Gál, J., ... Székely, A. (2012). Comparison of transpulmonary thermodilution, transthoracic echocardiography and conventional hemodynamic monitoring in neonates and infants after open heart surgery: A preliminary study. *Minerva Anestesiologica*, 78(10), 1101–1108. IF: 2.818
- 12 Gergely, M., Ablonczy, L., Székely, E. A., Sági, E., Gál, J., Szatmári, A., & Székely, A. (2014). Assessment of global tissue perfusion and oxygenation in neonates and infants after open-heart surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 18(4), 426–431. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt537> IF: 1.155

8.2 SAJÁT KÖZLEMÉNYEK GYERMEK SZÍVSEBÉSZETI TÉMÁBAN

- Hartyánszky, I ; Kádár, K ; Prodán, Z ; Székely, A ; Tamás, C Truncus arteriosus communis primer rekonstrukciója csecsemőkorban, méretre alakított pulmonalis homograft felhasználásával.: [Primary reconstruction of the common truncus arteriosus in infants, using modified pulmonary homograft] ORVOSI HETILAP 140 : (24) pp. 1361-1363. , 3 p. (1999)
- Lozsádi, Károly ; Hartyánszky, István ; Hüttl, Tivadar ; Sapi, Erzsébet ; Székely, Andrea ; Király, László Sosudistoe kol'tso i legochnaia petlia: opyt khirurgicheskogo lechenia GRUDNAYA I SERDECHNO-SOSUDISTAYA KHIRURGIYA 1991 : (10) pp. 6-9. , 4 p. (1991)
- Tassani, P ; Otto, D ; Szekely, A ; Meiser, B ; Uberfuhr, P ; Pfeiffer, M ; Jaenicke, U Transfusion of platelet-rich plasma from the organ donor during cardiac transplantation. JOURNAL OF CLINICAL ANESTHESIA 9 : (5) pp. 409-414. , 6 p. (1997) IF: 0.96
- Hartyánszky, I ; Prodán, Zs ; Bodor, G ; Oprea, V ; Szatmári, A ; Székely, A ; Kádár, K Komplex nagyértranszpozíció sikeres sebészi korrekciója újszülöttkorban CARDIOLOGIA HUNGARICA 28 : (3) pp. 49-51. , 3 p. (1999)
- Székely, Andrea Aprotinin and Renal Dysfunction in Paediatric Patients EUROPEAN PAEDIATRICS 5 pp. 70-72. , 3 p. (2011)
- Szekely, A ; Breuer, T ; Sapi, E ; Szekely, E ; Szatmari, A ; Toth, M ; Hauser, B ; Gal, J Transpulmonary thermodilution in neonates undergoing arterial switch surgery PEDIATRIC CARDIOLOGY 32 : (2) pp. 125-130. , 6 p. (2011) IF: 1.298
- Hartyanszky, I ; Kollar, A ; Szatmari, A ; Szekely, A ; Kadar, K ; Oprea, V ; Szekely, E ; Hetharsi, B ; Kornyei, L ; Prodan, Z et al. Veleszületett aortabillentyű-betegség kezelése aortagyökpótlással pulmonalis allografttal (Ross-műtét) gyermekkorban: korai eredmények ORVOSI HETILAP 143 : (29) pp. 1745-1748. , 4 p. (2002)
- Hartyánszky, István ; Kádár, Krisztina ; Oprea, Valéria ; Rodica, Toganel ; Prodán, Zsolt ; Székely, Andrea Dextrocardiával társult nagyértranspositio anatómiai

- korrekciója újszülött és csecsemőkorban *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 32 : (2) pp. 81-83. , 3 p. (2002)
- Kiraly, L ; Temesvari, A ; Szekely, A ; Prodan, Z ; Liptai, C ; Szudi, L ; Hartyanszky, I ; Havrancsik, C ; Szatmari, A Felnőttkori congenitalis szívsebészet gyermekkardiológiai és szívsebészeti központban *ORVOSI HETILAP* 146 : (5) pp. 209-214. , 6 p. (2005)
 - Balog, P ; Székely, A ; Szabó, G ; Kopp, M A Rövidített Házastársi Stressz Skála pszichometriai jellemzői. *MENTÁLHIGIÉNÉ ÉS PSZICHOSZOMATIKA* 7 : (3) pp. 193-202. , 10 p. (2006)
 - Breuer, T ; Sapi, E ; Skoumal, R ; Toth, M ; Ala-Kopsala, M ; Vuolteenaho, O ; Leppaluoto, J ; Ruskoaho, H ; Szatmari, A ; Szekely, A N-terminal probrain natriuretic peptide level inversely correlates with cardiac index after arterial switch operation in neonates *PAEDIATRIC ANAESTHESIA* 17 : (8) pp. 782-788. , 7 p. (2007) **IF: 1.461**
 - Hartyanszky, I ; Szekely, A ; Kiraly, L ; Prodan, Z ; Mihalyi, S ; Bodor, G ; Tamas, C ; Kassai, I ; Fazakas, L ; Temesvari, A et al. Tapasztalataink a fiatal- és felnőttkori veleszületett szívhibák sebészi kezelésében 2001-2008 [Surgical management of congenital heart defects in adolescent and adult patients, between years 2001-2008] *ORVOSI HETILAP* 150 : (37) pp. 1739-1743. , 5 p. (2009)
 - Breuer, T ; Sapi, E ; Hartyánszky, IL ; Cserép, Z ; Vargha, P ; Treszl, A ; Kertai, MD ; Gál, J ; Tóth, M ; Szatmári, A et al. Impact of blood glucose values in patients with and without insulin treatment following paediatric cardiac surgery *INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE* 2 : (1) pp. 10-16. , 7 p. (2010)
 - Breuer, T ; Skoumal, R ; Horkay, F ; Merkely, B ; Ala, Kopsala M ; Leppäluoto, J ; Vuolteenaho, O ; Ruskoaho, H ; Tóth, M ; Székely, A Strong relationship between NT-proXNP levels and cardiac output following cardiac surgery in neonates and infants. *ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA* 54 : (4) pp. 502-509. , 8 p. (2010) **IF: 2.196**
 - Hartyanszky, I ; Bodor, G ; Mihalyi, S ; Szekely, A ; Kassai, I ; Novak, E ; Ablonczy, L ; Szatmari, A ; Ofner, P Sikeres szívátültetés veleszületett szívhiba korrekciós szívműtete után. Sebésztechnikai problémák [Heart transplantation after corrective surgery of a congenital heart disease. Surgical technical problems] *ORVOSI HETILAP* 152 : (1) pp. 23-26. , 4 p. (2011)
 - Hartyánszky, István ; Király, László ; Prodán, Zsolt ; Mihályi, Sándor ; Bodor, Gábor ; Kromplák, Zsanett ; Sapi, Erzsébet ; Székely, Andrea ; Székely, Edgá ; Novák, Edit et al. Norwood-műtétekkel és a „hibrid megoldással” szerzett tapasztalataink *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 40 : (1) pp. 26-30. , 5 p. (2010)

8.3 EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

Cserép, Z ; Balog, P ; Szekely, J ; Treszl, A ; Kopp, MS ; Thayer, JF ; Szekely, A Psychosocial factors and major adverse cardiac and cerebrovascular events after cardiac surgery *INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY* 11 : (5) pp. 567-572. , 6 p. (2010)

Szekely, A ; Nussmeier, NA ; Miao, YH ; Huang, K ; Levin, J ; Feiereil, H ; Mangano, DT A multinational study of the influence of health-related quality of life on in-hospital outcome after coronary artery bypass graft surgery *AMERICAN HEART JOURNAL* 161 : (6) pp. 1179-1185e2. , 9 p. (2011) **IF: 4.651**

Szekely, A ; Levin, J ; Miao, Y ; Tudor, IC ; Vuylsteke, A ; Ofner, P ; Mangano, DT Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery

JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY 142 : (2) pp. 430-437. , 8 p. (2011) **IF: 3.406**

Szekely, A ; Benko, E ; Varga, A ; Meszaros, R Posztoperatív depresszió nyitott szívűműtétek után: [Postoperative depression after open heart surgery].ORVOSI HETILAP 142 : (41) pp. 2263-2265. , 3 p. (2001)

Cserép, Z ; Losoncz, E ; Balog, P ; Szili-Török, T ; Husz, A ; Juhász, B ; Kertai, MD ; Gál, J ; Székely, A The impact of preoperative anxiety and education level on long-term mortality after cardiac surgery JOURNAL OF CARDIOTHORACIC SURGERY 7 Paper: 86 , 8 p. (2012) **IF: 0.9**

Székely, A ; Balog, P ; Benkő, E ; Breuer, T ; Székely, J ; Kertai, MD ; Horkay, F ; Kopp, M ; Thayer, JF Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery. A 4-year follow-up study PSYCHOSOMATIC MEDICINE 69 : (7) pp. 625-631. , 7 p. (2007) **IF: 3.109**

Kassai, I ; Foldesi, C ; Szekely, A ; Szili-Torok, T New method for cardiac resynchronization therapy: transapical endocardial lead implantation for left ventricular free wall pacing EUROPACE 10 : (7) pp. 882-883. , 2 p. (2008) **IF: 1.706**

Kassai, I ; Foldesi, C ; Szekely, A ; Mihalik, C ; Szili-Torok, T Alternatív módszer a szívelégtelenség reszinkronizációs kezelésére: az elektróda transapicalis beültetése [Alternative method for cardiac resynchronization: transapical lead implantation] MAGYAR SEBÉSZET 61 : (4) pp. 237-239. , 3 p. (2008)

Kassai, I ; Foldesi, C ; Szekely, A ; Szili-Torok, T Alternative method for cardiac resynchronization: transapical lead implantation ANNALS OF THORACIC SURGERY 87 : (2) pp. 650-652. , 3 p. (2009) **IF: 3.644**

Székely, A ; Breuer, T Az altatógázok prekondicionáló és kardioprotektív tulajdonságai LEGE ARTIS MEDICINAE 15 : (12) pp. 905-912. , 8 p. (2005)

Cserép, Zs ; Székely, A Édes élet? – a hiperglikémia különösen veszélyes diabétesz nélkül.: Áttekintő elemzés ér- és szívsebészeti, valamint szívinfarktust szenvedett betegekben ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 37 : (3) pp. 130-137. , 8 p. (2007)

Cserép, ZS ; Losoncz, E ; Malik, A ; Székely, A ; Balog, P ; Kopp, M Nyitott szívűműtéten átesett betegek életkilátásait meghatározó pszichoszociális tényezők ORVOSI HETILAP 149 : (33) pp. 1549-1554. , 6 p. (2008)

Czobor, Nikolettah ; Lehot, Jean-Jacques ; Holndonner-Kirst, Eniko ; Tully, Phillip J ; Gal, Janos ; Szekely, Andrea Frailty In Patients Undergoing Vascular Surgery: A Narrative Review Of Current Evidence THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT 2019 : (15) pp. 1217-1232. , 16 p. (2019) **IF: 1.824 ***

Balog, P ; Falger, P ; Szabó, G ; Dégi, L Cs ; Kállay, É ; Stauder, A ; Székely, A ; Kopp, M S MARITAL DISTRESS, TREATMENT FOR HYPERTENSION AND DEPRESSION: GENDER DIFFERENCES JOURNAL OF COGNITIVE AND BEHAVIORAL PSYCHOTHERAPIES 13 : (2) pp. 371-384. , 14 p. (2013) **IF: 0.257**

Cserép, Zsuzsanna ; Losoncz, Eszter ; Tóth, Roland ; Tóth, Attila ; Juhász, Boglárka ; Balog, Pirooska ; Vargha, Péter ; Gál, János ; Contrada, Richard J ;Falger, Paul RJ et al. Self-rated health is associated with the length of stay at the intensive care unit and hospital following

cardiac surgery BMC CARDIOVASCULAR DISORDERS 14 : (1) Paper: 171 , 9 p. (2014) **IF: 1.878**

Fazekas, L ; Sax, B ; Hartyanszky, I ; Polos, M ; Horkay, F ; Varga, T ; Racz, K ; Nemeth, E ; Szekely, A ; Paulovich, E et al. A mechanikus keringéstámogatás életet ment - a műszívprogram első három évének tapasztalata a Semmelweis Egyetemen ORVOSI HETILAP 156 : (13) pp. 521-527. , 7 p. (2015) **IF: 0.291**

Balog, Piroska ; Falger, Paul RJ ; Szabó, Gábor ; Rafael, Beatrix ; Székely, Andrea ; Konkoly Thege, Barna Are Vital Exhaustion and Depression Independent Risk Factors for Cardiovascular Disease Morbidity? HEALTH PSYCHOLOGY 36 : (8) pp. 740-748. , 9 p. (2017) **IF: 3.177**

Benke, K ; Barabás, JI ; Daróczi, L ; Sayour, AA ; Szilveszter, B ; Pólos, M ; Lux, Á ; Székely, A ; Radovits, T ; Hartyánszky, I et al. Routine aortic valve replacement followed by a myriad of complications: role of 3D printing in a difficult cardiac surgical case JOURNAL OF THORACIC DISEASE 9 : (11) pp. E1021-E1024. , 4 p. (2017)**IF: 1.804**

Czobor, NR ; Roth, G ; Prodan, Z ; Lex, DJ ; Sapi, E ; Ablonczy, L ; Gergely, M ; Szekely, EA ; Gal, J ; Szekely, A. Chylothorax after pediatric cardiac surgery complicates short-term but not long-term outcomes-a propensity matched analysis. JOURNAL OF THORACIC DISEASE 9 : (8) pp. 2466-2475. , 10 p. (2017) **IF: 1.804**

Holndonner-Kirst, E ; Nagy, A ; Czobor, NR ; Fazekas, L ; Lex, DJ ; Sax, B ; Hartyanszky, I ; Merkely, B ; Gal, J ; Szekely, A Higher Transaminase Levels in the Postoperative Period After Orthotopic Heart Transplantation Are Associated With Worse Survival JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA 32 : (4) pp. 1711-1718. , 8 p. (2018) **IF: 1.882**

Akhtar, Mohammad Irfan ; Momeni, Mona ; Szekely, Andrea ; Hamid, Mohammad ; El, Tahan Mohamed R. ; Rex, Steffen Multicenter International Survey on the Clinical Practice of Ultra-Fast-Track Anesthesia with On-Table Extubation in Pediatric Congenital Cardiac Surgery JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA 33 : (2) pp. 406-415. , 10 p. (2019)**IF: 1.882 ***

Holndonner-Kirst, Eniko ; Nagy, Adam ; Czobor, Nikolettahel ; Fazekas, Levente ; Dohan, Orsolya ; Kertai, Miklos D ; Lex, Daniel Janos ; Sax, Balazs ; Hartyanszky, Istvan ; Merkely, Bela et al.The Impact of l-Thyroxine Treatment of Donors and Recipients on Postoperative Outcomes After Heart Transplantation JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA 33 : (6) pp. 1629-1635. , 7 p. (2019) **IF: 1.882 ***

8.4 FELSŐOKTATÁSI TANKÖNYV

Székely, Andrea ; Hollós, Sándor ; Csóka, Mária

Intenzív terápiás osztályok klinikai alapismeretei

Budapest, Magyarország : Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar (2013) , 372 p.

8.5 KÖNYVFEJEZETEK

- Székely, A ; Balog, P Nyitott szívműtéten átesett betegek életesélyeit növelő tényezők In: Kopp, M (szerk.) Magyar lelkiállapot 2008 : Esélyerősítés és életminőség a mai magyar társadalomban Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó, (2008) pp. 551-556. , 6 p.
- Székely, A ; Hartyánszky, I ; Király, László ; Sápi, E ; Lozsády, K ; Richter, JA ; Barankay, A Velezületett szívbetegségek ellátása In: Barankay, A; Darvas, K; Szabolcs, Z (szerk.) Szív- és érbetegek perioperatív ellátása Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó, (2009) pp. 161-229. , 69 p.
- Székely, A ; Breuer, T ; Merkely, B Relationship Between Natriuretic Peptides and Hemodynamic Parameters Following Heart Surgery in Infancy In: Narin, C (szerk.) Perioperative Considerations in Cardiac Surgery Rijeka, Horvátország : InTech, (2012) pp. 325-338. , 14 p.
- Zsuzsanna, Cserép ; Andrea, Székely ; Bela, Merkely Short and Long Term Effects of Psychosocial Factors on the Outcome of Coronary Artery Bypass Surgery In: Wilbert, S Aronow (szerk.) Artery Bypass Rijeka, Horvátország : InTech, (2013) pp. 463-492. ,
- Andrea, Székely ; Daniel, J Lex ; Béla, Merkely Aprotinin: Pharmacological Benefits and Safety Concerns In: Giovanni, Landoni; Laura, Ruggeri; Alberto, Zangrillo (szerk.) Reducing Mortality in the Perioperative Period London, Egyesült Királyság / Anglia : Springer-Verlag London Ltd, (2014) pp. 125-130. , 2 p.
- Székely, Andrea Invazív monitorizálás a gyermekintenzív ellátásban In: Ujhelyi, Enikő (szerk.) A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., (2014) pp. 127-134. , 8 p.
- Székely, Andrea Szívbetegség, szívműtét utáni állapot In: Ujhelyi, Enikő; Kövesi, Tamás (szerk.) A gyermekanestheziológia elmélete és gyakorlata Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., (2015) pp. 561-569. , 9 p.

8.6 CSOPORTOS KÖZLEMÉNY

- Nussmeier, NA ; Miao, Y ; Roach, GW ; Wolman, RL ; Mora-Mangano, C ; Fox, M ; Szekely, A ; Tommasino, C ; Schwann, NM ; Mangano, DT et al.. Predictive value of the National Institutes of Health Stroke Scale and the Mini-Mental State Examination for neurologic outcome after coronary artery bypass graft surgery JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY 139 : (4) pp. 901-912. , 12 p. (2010) **IF: 3.608**
- Giovanni, Landoni ; Reitze, N Rodseth ; Francesco, Santini ; Martin, Ponschab ; Laura, Ruggeri ; Andrea, Székely ; Daniela, Pasero ; John, GAugoustides ; Paolo, A Del Sarto ; Lukasz, J Krzych et al. Randomized Evidence for Reduction of Perioperative Mortality JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA 26 : (5) pp. 764-772. , 9 p. (2012) **IF: 1.448**
- Landoni, G ; Bove, T ; Székely, A ; Comis, M ; Rodseth, RN ; Pasero, D ; Ponschab, M ; Mucchetti, M ; Bove, T ; Azzolini, ML et al. Reducing Mortality in Acute Kidney Injury Patients: Systematic Review and International Web-Based Survey JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA 27: (6) pp. 1384-1398 (2013) **IF: 1.482**
- Landoni, G ; Comis, M ; Conte, M ; Finco, G ; Mucchetti, M ; Paternoster, G ; Pisano, A ; Ruggeri, L ; Alvaro, G ; Angelone, M et al. Mortality in Multicenter Critical Care Trials: An Analysis of Interventions With a Significant Effect CRITICAL CARE MEDICINE 43 : (8) pp. 1559-1568. , 10 p. (2015) **IF: 7.422**
- Landoni, G ; Pisano, A ; Lomivorotov, V ; Alvaro, G ; Hajjar, L ; Paternoster, G ; Nigro, Neto C ; Latronico, N ; Fominskiy, E ; Pasin, L et al. Randomized Evidence for Reduction

of Perioperative Mortality: An Updated Consensus Process. JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA 31 : (2) pp. 719-730. , 12 p. (2017) **IF: 1.574**

- Landoni, G ; Lomivorotov, V ; Silvietti, S ; Neto, CN ; Pisano, A ; Alvaro, G ; Hajjar, LA ; Paternoster, G ; Riha, H ; Monaco, F et al. Nonsurgical Strategies to Reduce Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery: An Updated Consensus Process JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA 32 : (1) pp. 225-235. (2018) **IF: 1.882**

8.7 PHD ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ PUBLIKÁCIÓK

Szekely, A ; Heindl, B ; Zahler, S ; Conzen, PF ; Becker, BF S(+)-ketamine, but not R(-)-ketamine, reduces postischemic adherence of neutrophils in the coronary system of isolated guinea pig hearts. ANESTHESIA AND ANALGESIA 88 : (5) pp. 1017-1024. , 8 p. (1999) **IF: 2.509**

Szekely, A ; Heindl, B ; Zahler, S ; Conzen, PF ; Becker, BF Nonuniform behavior of intravenous anesthetics on postischemic adhesion of neutrophils in the guinea pig heart. ANESTHESIA AND ANALGESIA 90 : (6) pp. 1293-1300. , 8 p. (2000) **IF: 2.321**

Székely, A Az anesztetikumok szerepe a perioperatív időszakban: klinikai eredmények ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 32 : (2) pp. 27-33. , 7 p. (2002)

Székely, A ; Sápi, E Anesztetikumok szerepe az ischemia–reperfúziós sérülés kivédésében. ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 32 : (4) pp. 3-8. , 6 p. (2002)

Székely, Andrea ; Sápi, Erzsébet ; Székely, Edgár ; Sikos, Zita ; Környei, László Az anesztetikumok perioperatív hatásai gyermekkori nyitott szívűműtétek során ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 32 : (2) pp. 6-15. , 10 p. (2003)

Székely, A Anesztetikumok és aneszteziológiai technikák a reperfúzió és az ischaemias sérülés leküzdésében. FOCUS MEDICINAE 4 : (4) pp. 24-29. , 6 p. (2002)

9 TUDOMÁNYMETRIAI MUTATÓ

Székely Andrea tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2020.01.07)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	60	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	31	602	639
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	2	1	1
szakcikk, magyar nyelvű	---	12	6	11
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	6	65	125
összefoglaló közlemény	---	5	0	0
rövid közlemény	---	4	31	39
II. Könyv	1	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	1	0	1
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	7	---	---	---
idegen nyelvű	---	2	0	0
magyar nyelvű	---	5	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	1	0	1
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	67	705	815
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	68	---	705	816
V. További tudományos művek	5	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektorált sűrű folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	2	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	3	4	4
Ötletalk, szabadalmak	---	0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	0	---	0	0
Összes hivatkozás¹	---	---	709	820
Hirsch index⁶	16	---	---	---
g index⁶	28	---	---	---

Speciális tudománymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	15	418
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	20	217
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2003) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	48	749
Az utolsó 10 év (2010 - 2020) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	34	390
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	104	12,68%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	16
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

10 KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Végül felhasználom a következő, dolgozat-záró bekezdéseket arra, hogy köszönetet mondjak azoknak a személyeknek, akik az elmúlt évtizedekben közel álltak hozzám, az életemhez vagy a tanulmányaimhoz, a munkámhoz vagy a gyógyító–oktató tevékenységhez, és tudatosan, hangsúlyosan támogatták azt, vagy egyszerűen csak a létezésükkel, a szeretetükkel segítettek engem abban, hogy ez az értekezés elkészülhessen. Köszönöm hát a családomnak, legelső helyen a gyógyszerkutatással, gyártással foglalkozó szüleimnek, Székely Dénesnek és Székelyné Zsiga Júliának, akik már nincsenek közöttünk: a tanítást és a gondviselő, erősítő jelenlétet, valamint köszönöm orvostestvéremnek, Székely Juditnak is a kitartó figyelmet meg a bátorítást. Köszönöm író, költő, szociológus férjemnek, Dr. Bakonyi Péternek az oltalmazó jelenlétet s az értő, megértő türelmet. Neki és külön kisfiamnak, a kerek 14 éves Samunak pedig, hogy végig mellettem álltak (helytálltak) ügyeleteim, külföldi, hazai kongresszusaim, átdolgozott hétvégéim idején.

Az első indítást a tudomány felé Hajós Ferenc Professzortól kaptam, még az Anatómiai Intézetben. Megköszönöm most is. Azután jelentős lépés volt előre a müncheni ösztöndíjas négy esztendő: Bernhard Becker Professzornak, Ulrich Jaennicke-nek és Peter Conzen Professzornak köszönhetek sokat.

Hazatértem után is sokat tanulhattam: a SOTE II. Gyermekklinikáján, majd utána a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszívsebészeti Osztályán. Hálás köszönet jár Lozsádi Károly és Hartyánszky István Professzor Uraknak és Sági Erzsébet Osztályvezető Főorvos Asszonynak, hogy támogató együttműködésük mellett lefolytathattam jelen értekezésem klinikai tanulmányait, kutatásait. S itt kell elmondanom, hogy az osztály lelkiismeretes és szakértő dolgozóinak tudása, segítsége is hozzájárult az eredményekhez, valamint publikálhatóságukhoz. Ők azok, akik minden, a betegosztályokon folyó tudományos, kutatói munkában mindig névtelenek maradnak, miközben természetesen nélkülözhetetlenek.

Ismét főállást váltva a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikája vált a munkahelyemmé. Külön köszönöm tehát az újabb segítséget és támogatást Gál János Professzornak és Németh Endre Adjunktus Úrnak, és köszönettel emelem ki a klinikavezető Professzor és Rektor Merkely Béla nevét, aki mindig szinte kitüntető figyelemmel követte sok időt igénylő tudományos tevékenységemet.

De nem jöhetett volna létre e nagyobb lélegzetű munka kiváló TDK-s, PhD-s diákjaim együttműködése és szorgalma nélkül sem. Fontos megemlítenem dr. Breuer Tamás, dr. Lex Dániel, dr. Tóth Roland és dr. Fazekas Levente nevét és érdemeit, s azokét is, akik még sokat dolgoztak velünk a közös kutatásokban: Gergely Mihály, Cserép Zsuzsanna és Székely Edgár doktorokét. De elismerésem és köszönetem a még ifjabbaknak is: Holndonner-Kirst Enikőnek, Czobor Ráchel Nikolettnek, Nagy Ádámnak, Szabó Andrásnak, Sándor Áginak és Eke Csabának. Kedves Hallgatóim! Tietek a jövő!